E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

REFERALVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : farm. VASILICA ANTONESCU
conf. ST. TĂMĂȘDAN

MEMBRI:

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERECHET, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

1

IANUARIE — MARTIE 1977

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar. scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei U.S.S.M., pe adresa : Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, sectorul VII, București. Autorii vor face corectarea dactilografierii materialului trimis.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Artcolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și extrase.

3. După titlul articolului, autorii vor indica : numele exact și prenumele în întregime, titluri științifice sau funcția în specialitate, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși :

a) 1 pagină dactilografiată pentru referate, cronici, dări de seamă ;

b) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, tehnici, inovații și istoria medicinei ;

c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte și observații clinice, probleme de organizare, rapoarte asupra unor schimburi de experiență ;

d) 6 pagini dactilografiate pentru lucrări cu caracter experimental, articole originale ;

e) 10 pagini dactilografiate pentru referate generale. În numărul de pagini prevăzut se include și bibliografia.

5. Articolele orginale vor fi însoțite de un rezumat cu un text de maximum 10 rînduri, pe o pagină separată, avînd în titlu numele autorilor și titlul lucrării. Rezumatele vor cuprinde obiectul lucrării, rezultatele obținute și concluziile.

6. Materialul iconografic, în două exemplare (în plicuri separate), va fi însoțit de un borderou cuprinzînd legenda imaginilor. Acest material va fi redus la un număr strict necesar pentru ilustrarea datelor cuprinse în articol. În textul articolului se va indica locul unde urmează a fi plasată fiecare imagine. Fotografiile vor purta pe verso numele revistei, numele primului autor și titlul lucrării. Înregistrările grafice, diagramele, schemele se recomandă a fi făcute cu tuș negru pe hîrtie de calc. Materialele vor cuprinde numai numărul strict necesar de tabele.

7. Bibliografia citată în text va cuprinde, pentru cărți, tratate și manuale :

— numele autorilor cu inițialele prenumelor ;

— titlul cărții în limba originală (fără prescurtări), editura, localitatea și anul publicării ;

ex. : CIUREZU T., TIMOFTE GEORGETA — Medicamente psihotrope, Ed. medicală, București, 1973 ;

iar pentru articole :

— numele autorilor cu inițialele prenumelor ;

— titlul revistei în prescurtarea internațională, anul apariției, nr. volumului, numerele primei și ultimei pagini, separate printr-o liniuță.

Se recomandă ca citatele bibliografice, în afara monografiilor și tratatelor clasice, să se refere la articole apărute în ultimii 5—10 ani, iar pentru referatele generale și articolele de actualitate la ultimii 5 ani.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. La articolele neacceptate pentru publicare, se restituie autorilor numai iconografia.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

11. Autorii poartă întreaga răspundere pentru textele citate și desenele reproduse.

COLEGIUL DE REDACȚIE

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8. Sectorul VII — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXV IANUARIE 1 MARTIE 1977

MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

LUCRĂRI ORIGINALE, CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Cercetări privind acțiunea extractelor de Ulothrix implexa asupra germinației cariopselor și alungirii rădăcinilor embrionare de Triticum vulgare Vill

I. Ciulei, Eugletina Pelegrino, Felicia Ștefănescu
Facultatea de farmacie, București

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

REZUMAT

Din specia de Ulothrix implexa, *algă verde filamentoasă, recoltată din Lacu-Sărat, cîmpia Brăilei, s-au preparat extracte apoase, alcoolice, cloroformice în concentrație de 5%, 1%, 0,75%, 0,50% și 0,10%.*

S-a studiat acțiunea acestor extracte asupra germinării cariopselor de Triticum vulgare, *soiul Bezostaia, ca și asupra alungirii radiculare la aceeași specie.*

Extractele testate au manifestat un efect stimulator sau inhibitor, în funcție de concentrație.

Alge

Pe plan mondial, se constată o intensificare a cercetărilor asupra algelor în vederea valorificării acestor importante resurse vegetale. Studiile întreprinse asupra compoziției chimice a multor specii de alge au relevat aportul pe care-l pot aduce acestea ca surse de hrană pentru om și animale, ca surse de vitamine și alte substanțe importante pentru industria farmaceutică.

În același timp, s-a stabilit că unele alge, prin produsele lor de metabolism, acționează asupra metabolismului altor plante inferioare și superioare, fenomen cunoscut sub denumirea de alelopatie (8).

Monahan și Trainor descriu autostimularea creșterii de către filtratele de *Hormotila blennista*, efectul datorîndu-se produșilor secretați de organismul în creștere. Aruștei-Buta (2) semnalează acțiunea extractelor preparate din *Scenedemus acutus* asupra dezvoltării și multiplicării celulelor aceleiași alge, efectul asupra germinației semințelor

unor specii de plante, ca și asupra creșterii și dezvoltării plantulelor de *Lupinus albus* L.

Datele din literatura de specialitate, ca și compoziția chimică bogată în aminoacizi, proteine, glucide, vitamine și săruri minerale a algei verzi filamentoase *Ulothrix implexa*, recoltată de la Lacu-Sărat, cîmpia Brăilei, ne-au determinat să studiem efectul extractelor obținute din această specie asupra germinației cariopselor și alungirii radiculelor de grîu.

PREPARAREA EXTRACTELOR

a) *Extractul apos*

În ceea ce privește concentrația extractelor apoase obținute din materii vegetale, literatura citează proporții de 1—10% (3, 5) (schema 1).

Schema 1

5 g pulbere de algă fin mărunțită

↓ — se triturează 15 minute în mojar de porțelan cu nisip de cuarț puriss. și 100 ml apă distilată, adăugată treptat.

suspensie de alge și nisip

↓ — centrifugare la 4 000 turații/minut timp de 10 minute.

↓ Nisip și resturi vegetale (se aruncă)

↓ *Soluție extractivă*

— se completează la 100 ml cu apele de spălare ale reziduului

— se filtrează prin vată

100 ml soluție extractivă apoasă, opalescentă, gălbuie, cu pH 9—10, diluare cu apă distilată.

↓

↓ extract apos 1%

↓ extract apos 0,75%

↓ extract apos 0,50%

↓ extract apos 0,10%

Schema 2

5 g pulbere de algă fin mărunțită

↓ — se macerează cu etanol 70% timp de 5 zile în sticle brune, bine închise, la temperatura camerei, agitînd de cîteva ori pe zi.

Filtrare prin filtru de hîrtie

↓ Reziduu vegetal (se aruncă)

↓ *Soluție alcoolică*

— se completează la 100 ml prin spălarea reziduului

— se evaporă la sec, în capsulă de porțelan, pe baia de apă la fierbere

Reziduu

↓ — se reia cu 100 ml apă distilată la cald

— se filtrează prin vată

100 ml soluție extractivă 5%, limpede, galben-verzuie cu pH = 7—8, diluare cu apă distilată

↓ extract alcoolic 1%

↓ extract alcoolic 0,75%

↓ extract alcoolic 0,50%

↓ extract alcoolic 0,10%

b) *Extractul alcoolic*

Extractele alcoolice și cloroformice, se prepară de obicei prin macerare (1, 7, 12) *(schema 2).*

c) *Extractul cloroformic*

Am preparat extractul cloroformic din pulberea de algă prin aceeași tehnică (schema 2). Am obținut o soluție limpede, incoloră, cu pH = 6 din care, prin diluare, am preparat extracte în concentrații de 1%, 0,75%, 0,50% și 0,10%.

I. ACȚIUNEA EXTRACTELOR ASUPRA GERMINAȚIEI CARIOPSELOR DE *TRITICUM VULGARE VILL.* SOIUL *BEZOSTAIA*

Folosind tehnica de lucru indicată de literatura de specialitate (2, 12), am urmărit atît energia germinativă, cît și facultatea de germinare a cariopselor de grîu tratate cu extractele preparate din alga *Ulothrix implexa.*

Rezultatele experimentărilor efectuate sînt cuprinse în tabelul I.

Tabelul I

Proba		Energia germinativă	Facultatea de germinare
Martor (apă comună)		82	93
Extract apos	5%	72	90
	1%	74	96
	0,75%	79	95
	0,50%	80	94
	0,10%	80	94
Martor (apă comună)		74	86
Extract alcoolic	5%	68	85
	1%	60	88
	0,75%	75	87
	0,50%	80	95
	0,10%	79	95
Extract cloroformic	5%	76	88
	1%	86	94
	0,75%	77	93
	0,50%	83	92
	0,10%	79	93

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Se constată că extractul apos are un efect inhibitor asupra energiei germinative. Facultatea de germinare, însă, este stimulată îndeosebi de concentrațiile mici (0,1 — 1%). Extractele alcoolice și cele clo-

roformice, în concentrații mici, stimulează atît energia germinativă, cît și facultatea de germinare, în timp ce la concentrații mari (extractul alcoolic 5%) se constată un fenomen de inhibare.

Este cunoscut faptul că sărurile minerale în concentrații mari au un efect dăunător asupra plantelor. Datorită creșterii presiunii osmotice a soluțiilor nutritive, sînt împiedicate atît aprovizionarea cu apa necesară, cît și sinteza proteinelor (10).

În literatura de specialitate se consemnează că vitaminele ca : tiamina, biotina, acidul ascorbic, acidul nicotinic și pantotenic, în cantități mici, influențează pozitiv creșterea embrionului, deci germinația (9).

Influența extractelor asupra germinației cariopselor de grîu se poate explica prin conținutul variat în săruri minerale, aminoacizi esențiali, vitamine (B_1, C și PP) al speciei *Ulothrix implexa*.

Tabelul II

Proba		Lungimea radiculei (mm) la:						
		start	2 ore	6 ore	24 ore	72 ore	96 ore	120 ore
Martor		15	16	20,5	30,6	76,7	83,7	89,1
Extract	5%	15	15,8	16,5	22,6	64,3	80,1	83,2
	1%	13,2	13,7	16,7	23,7	69,2	81,2	95,4
	0,75%	15,3	16,3	19,7	32,1	86,0	110,7	124,2
	0,50%	13,0	13,6	17,7	31,4	88,1	108,5	119,1
	0,10%	13,1	14,0	18,2	30,2	79,6	90,7	109,4
Martor		9,4	10,5	13,8	21,9	53,4	58,6	58,7
Extract alcoolic	5%	10,3	10,3	11,4	16,5	23,1	23,4	24,1
	1%	10,3	10,9	13,5	23,6	47,5	63,8	73,5
	0,75%	10,0	11,0	13,9	23,4	53,1	64,6	68,8
	0,50%	10,4	11,0	14,0	25,2	62,8	83,1	90,5
	0,10%	10,8	12,2	16,0	26,9	72,7	86,6	91,1
Extract cloroformic	5%	10,3	12,1	16,2	29,6	81,8	103,7	111,4
	1%	10,1	12,0	16,5	27,2	73,3	95,5	105,1
	0,75%	10,3	11,6	16,3	27,3	71,3	88,0	96,8
	0,50%	10,0	11,3	15,8	23,5	55,9	68,4	76,5
	0,10%	10,0	11,3	14,6	22,9	53,8	67,6	68,7

II. ACȚIUNEA EXTRACTELOR ASUPRA ALUNGIRII RADICULARE LA *TRITICUM VULGARE VILL.* SOIUL *BEZOSTAIA*

Conform indicațiilor literaturii de specialitate (2, 12), am tratat rădăcinile embrionare de *Triticum vulgare* cu soluțiile extractive preparate, urmărind, în funcție de timp și concentrație, variațiile de lungimi.

Rezultatele obținute sînt înregistrate în tabelul II.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În urma experienţei efectuate, am constatat că toate extractele apoase, cu excepţia celui de 5%, produc o stimulare a alungirii rădăcinilor de *Triticum vulgare*. Efectul cel mai intens îl are extractul apos de 0,75%, urmat de cele cu concentraţiile de 0,50% şi 0,10%. Extractele alcoolice manifestă de asemenea o acţiune stimulatoare, cu excepţia extractului de 5%. Extractul alcoolic de 0,10% determină stimularea cea mai intensă. Extractele cloroformice prezintă acţiuni stimulatoare, observîndu-se o corelaţie între concentraţie şi efect. Extractul cloroformic de 5% are efectul cel mai mare, în ordine descrescîndă urmînd cele de 1%, 0,75%, 0,50% şi 0,10%.

În creşterea unui organ sau a unei plante întregi s-a observat existenţa unor anumite perioade. La început planta creşte încet, urmează apoi o creştere foarte intensă şi la sfîrşit o încetinire a ritmului, pînă la oprire. Această lege generală a fost descoperită de Sachs, care a denumit-o „perioadă mare de creştere" (4). În prezent, această lege a creşterii este explicată în legătură cu sinteza hormonilor de creştere.

În 1901, Wildiers (citat de 6) explică creşterea drojdiei de bere prin existenţa în mediul de cultură al acesteia a unei substanţe organice „bios". Pe parcurs, s-a constatat că „biosul" este de fapt un complex de substanţe organice, unele dintre ele fiind identificate ca vitamine a grupului B care, după cum arată J. Bonner, sînt „hormoni de creştere pentru rădăcină" (citat de 9). O serie de vitamine ca vitamina B_1, vitamina C, acidul nicotinic, acidul pantotenic, biotina, inozitolul, favorizează sinteza de protoplasmă şi diviziunea celulară (9). Acţiunea acestor vitamine se cunoaşte parţial ; multe dintre ele sînt coenzime şi participă în metabolismul general, în special în sintezele superioare care stau la baza formării protoplasmei.

Acţiunea extractelor de *Ulothrix implexa* asupra alungirii rădăcinilor de *Triticum vulgare* poate fi corelată cu existenţa în compoziţia sa chimică a vitaminelor B_1, PP şi C.

CONCLUZII

Am studiat acţiunea extractelor preparate din pulbere de *Ulothrix implexa*, algă verde filamentoasă recoltată de la Lacu-Sărat, cîmpia Brăilei, asupra germinării cariopselor şi alungirii radiculare la *Triticum vulgare*. Am stabilit că extractul apos şi cel alcoolic, în concentraţii mici (0,1%—1%), stimulează energia germinativă şi facultatea de germinare. Aceleaşi extracte, în concentraţii mari (5%), au efect inhibitor. Extractele cloroformice au un efect stimulator mai intens în concentraţii mici.

Am constatat că extractele stimulează alungirea radiculei de *Triticum vulgare*, cu excepţia extractului apos şi alcoolic în concentraţie de 5%. Efectul cel mai intens îl prezintă extractul apos de 0,75%, urmat de extractul cloroformic de 5% şi extractul alcoolic de 0,10%.

BIBLIOGRAFIE

1. ACCRINTI J. — *Rev. Museo La Plata*, 9, 1962.
2. ARUŞTEI BUTA V. — Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1971.
3. BLASCO J. R. — *Appl. Microbiol.*, 1965, 13, 3.
4. CHIRILEI H., PUŞCAŞ M., BARBAT I. — Fiziologia plantelor şi microbiologie, Editura didactică şi pedagogică Bucureşti, 1970.

5. CIULEI I., SAMBORSCHI E. — *Farmacia (Buc.)*, 1973, 11.
6. GUILLIERMONT A., MANGENOT G. — Précis de biologie végétale, Ed. Masson et Cie, Paris, 1937.
7. MATUSIAK K., JAROSZYNSKA T., KRZYWICKA A. — *Bull. Acad. pol. Sci., ser. sci. Biol.*, 1965, 13, 11—12.
8. MOLISH H. — Der Einfluss einer Pflanze auf die andere — Allelopathie, Jena, 1937.
9. PETERFI ST., SĂLĂGEANU N. — Fiziologia plantelor, Editura didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1972.
10. PETREA V. — Teză de dizertaţie, I.M.F., Bucureşti, 1963.
11. * * * — Farmacopea română, ed. a VIII-a.
12. * * * — Lucrări practice de fiziologia plantelor, Editura didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1965.

Articol intrat în redacţie la 1.V.1976.

Indicele de clasificare : 532.263

SUMMARY

I. Ciulei, Eugletina Pelegrino, Felicia Ştefănescu — INVESTIGATIONS CONCERNING THE ACTION OF *ULOTHRIX IMPLEXA* EXTRACTS ON THE GERMINATION OF *TRITICUM VULGARE* CARYOPSES AND LENGTHENING OF THE EMBRYONIC ROOTS

Aqueous, alcoholic and chloroform extracts in 5%, 1%, 0.75%, 0.50% and 0.10% concentrations were prepared from the powder of *Ulothrix implexa*, a green filamentous alga, collected from Lacu-Sărat in the plains of Brăila.

The action of these extracts on the germination of the caryopses of *Triticum vulgare*, Bezostaia variety, and on the lengthening of the roots of this species, was studied.

The extracts tested had a stimulating or an inhibitory effect in terms of the concentration.

РЕЗЮМЕ

И. Чулей, Эуглетина Пелегрино, Феличия Штефэнеску — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ДЕЙСТВИЯ ВЫТЯЖЕК *ULOTHRIX IMPLEXA* НА ПРОРАСТЕНИЕ ЗЕРНОВОК И УДЛИНЕНИЕ ЗАРОДЫШЕВЫХ КОРЕШКОВ *TRITICUM VULGARE*

Из порошка *Ulothrix implexa* — нитевидная зеленая водоросль, выращенная, в местности „Лакул Сэрат" около Брэилы, — авторы приготовили водные, спиртовые, хлороформные вытяжки в форме 5%, 1%, 0,75%, 0,50% и 0,10% концентрации.

Они подвергли исследованию действие этих вытяжек на прорастание зерновок *Triticum vulgare* сорт „Безостая", а также и на корешковые удлинения этого растительного вида.

При тестировании вытяжек был констатирован стимулирующее или же тормозящее действие, в азависимости от концентрации.

Noi derivaţi din seria 2-(benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor cu activitate biologică. Nota I

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *În această lucrare se prezintă sinteza, proprietăţile şi structura a 8 produşi noi din clasa 2-(benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol, substanţe cu acţiune biologică propusă a priori pe baza structurii analoage cu a unor produse citate în literatură.*

Cercetările s-au axat în jurul următoarelor direcţii principale :

1. Prin reacţia de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol şi benzensulfoclorură, în piridină anhidră şi la zero grade, s-au obţinut monosulfamide ca urmare a tautomerizării în formă aminică a 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolului.

2. S-au preparat monosulfamidele din tabelul I şi prin hidroliza disulfamidelor obţinute anterior (10) ; compuşii preparaţi pe cele două căi sînt identici. S-au stabilit astfel condiţiile în care are loc hidroliza acestor disulfamide.

De remarcat că s-au obţinut randamente mai mari prin condensare directă în piridină.

3. S-a făcut un studiu spectrofotometric în I.R., care a confirmat şi pe această cale structura noilor compuşi sintetizaţi.

4. În continuare se urmăreşte testarea orientativă a acestor compuşi.

Antidiabetice

În ultima vreme a fost studiată o nouă sulfamidă hipoglicemiantă din seria 1, 3, 4-tiadiazolului, dezaglibuzolul (7891 R.P.) sau gludiaz, în scopul îmbogăţirii arsenalului terapeutic antidiabetic, destul de redus în prezent (1, 2).

Din punct de vedere chimic, glibuzolul este 2-(benzensulfonamido)-5-t. butil-1, 3, 4-tiadiazol. Produsul exercită nu numai o acţiune importantă şi prelungită asupra glicemiei, dar se comportă în acelaşi timp ca un adevărat antidiabetic în diabetul experimental (2, 3). Toleranţa lui digestivă este excelentă.

Pe baza rezultatelor obţinute, a fost apreciată ca o sulfamidă retard, utilizată în doze inferioare celorlalte hipoglicemiante (0,50—0,75 g pe zi), sub forma unei doze unice, dimineaţa la micul dejun (1, 2).

Acest nou derivat al 1, 3, 4-tiadiazolului reactualizează clasa de medicamente introdusă acum trei decenii de Loubatières (4, 5, 6).

În această ordine de idei, am întreprins cu cîţiva ani în urmă un studiu asupra sintezei unor noi derivaţi sulfonamidici ai 1, 3, 4-tiadiazolului, obţinînd mai multe clase de compuşi, care în cercetările de enzi-

mologie au manifestat o acţiune inhibitoare asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei, ca şi asupra pirofosfatazei hepatice (7, 8).

Într-o lucrare anterioară (9) am prezentat o serie de noi compuşi din clasa 2, 3-di-(benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor.

În cadrul cercetărilor noastre, am obţinut prin condensarea 2-amino-5-R-marcapto-1, 3, 4-tiadiazolilor sintetizaţi de noi (10) cu benzensulfoclorură, atît disulfamide, cît şi monosulfamide, în funcţie de condiţiile diferite de lucru, în deplină concordanţă cu datele din literatură (11—13).

În lucrarea de faţă prezentăm rezultatele studiului nostru privind sinteza 2-(benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor.

Aceste substanţe au fost obţinute prin reacţia dintre 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli şi benzensulfoclorură, în mediu de piridină anhidră şi la 0°C, ca rezultat al tautomerizării în formă aminică a 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolului.

În proporţie de 1 mol amină cu 1,2 moli benzensulfoclorură, în condiţiile enunţate, am obţinut monosulfamide ; condensarea la cald, tot în piridină anhidră, în raport echimolecular amină-benzensulfoclorură, conduce la un amestec de mono- şi disulfamide, iar pe măsură ce temperatura creşte, se măreşte şi procentul de disulfamide obţinut.

Am preparat monosulfamide, atît prin condensarea directă a 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor cu benzensulfoclorură în mediu de piridină anhidră, cît şi prin hidroliza disulfamidelor : compuşii preparaţi pe cele două căi sînt identici. Am stabilit astfel condiţiile în care are loc hidroliza acestor disulfamide.

Remarcăm că am obţinut randamente mai mari prin condensare directă în piridină.

Am sintetizat un număr de 8 compuşi din seria 2-(benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor, pe care nu i-am găsit citaţi în literatură, produşi ce sînt prezentaţi în tabelul I, unde sînt trecute randamentele, punctele de fuziune şi solventul de cristalizare, ca şi rezultatele de la microanaliza azotului şi sulfului (tabelul I).

Structura chimică a noilor produşi a fost dovedită atît prin determinări cantitative (microdozajul azotului şi sulfului), cît şi printr-un studiu spectrofotometric în I.R. Spectrele au fost determinate în domeniul cuprins între 400 şi 3 600 cm^{-1} cu ajutorul unui spectrofotometru U.R. 10 Karl Zeiss, folosind tehnica comprimării în bromură de potasiu [1].

În figurile 1 şi 2 sînt prezentate unele spectre obţinute, celelalte fiind similare (fig. 1 şi 2).

Aceste spectre pun în evidenţă prezenţa în structura acestor compuşi a diferitelor grupări caracteristice, active în I.R.

Nucleul 1, 3, 4-tiadiazolic este prezent prin trei benzi de intensitate medie şi slabă, care apar în spectrofotogramele noastre la 1 510 cm^{-1}, 1 410 cm^{-1} şi 1 200 cm^{-1}, valori care reprezintă cele 3 moduri de vibraţie ale nucleului, în concordanţă cu datele din literatură (14). Mai mult, în spectrofotogramele noastre, banda intensă de la 570 cm^{-1} dovedeşte, de asemenea, structura tiadiazolică a compuşilor noştri, deoarece ea a fost atribuită, cu o vibraţie caracteristică de deformare a nucleului 1, 3, 4-tiadiazolic (15).

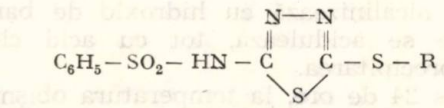
Banda intensă de la 1 320 cm^{-1} este datorită absorbţiei funcţiunii sulfonamido (17). În acelaşi timp, benzile destul de intense, din regiu-

[1] Determinările în infraroşu au fost efectuate de către cercet. pr. farm. *Elena Sişman*, de la I.C.S.M.C.F., căreia îi aducem şi pe această cale călduroase mulţumiri.

nea 1 100—1 200 cm^{-1}, dintre care menționăm pe cea de la 1 160 cm^{-1}, cea mai caracteristică și comună în toate spectrele compușilor noștri, sînt de asemenea legate de vibrația grupării R-SO_2-N (16, 17).

Semnalăm de asemenea benzile de intensitate slabă de la 1 040 cm^{-1}, reprezentînd vibrația asimetrică a grupării -SO_2 (16, 17).

Tabelul I



Nr. crt.	R	Formula brută Greutatea moleculară	Rdt %	P.t.	N%		S%	
					calculat	găsit	calculat	găsit
1	—H	$C_8H_7O_2N_3S_3$ 273	60	169° (etanol-apă)	15,38 15,58		35,16 35,30	
2	—CH_3	$C_9H_9O_2N_3S_3$ 287	63	176° (acid acetic-apă)	14,63 14,84		33,44 33,60	
3	—C_2H_5	$C_{10}H_{11}O_2N_3S_3$ 301	59	140° (etanol)	13,95 13,67		31,89 32,05	
4	—n.C_3H_7	$C_{11}H_{13}O_2N_3S_3$ 315	75	100—102° (metanol)	13,33 13,53		30,47 30,60	
5	—i.C_3H_7	$C_{11}H_{13}O_2N_3S_3$ 315	69	174° (metanol)	13,33 13,50		30,47 30,65	
6	—n.C_4H_9	$C_{12}H_{15}O_2N_3S_3$ 329	72	99° (acid acetic-apă)	12,76 12,94		29,18 29,36	
7	—i.C_4H_9	$C_{12}H_{15}O_2N_3S_3$ 329	70	101° (acid acetic)	12,76 12,89		29,18 29,40	
8	—t.C_4H_9	$C_{12}H_{15}O_2N_3S_3$ 329	51	127° (acid acetic)	12,76 12,92		29,18 28,95	

Gruparea C-S exociclică am identificat-o prin benzile de intensitate medie și slabă de la 810—820 cm^{-1} și de intensitate puternică de la 570—580 cm^{-1} (16, 17).

Pentru gruparea tioeterică S-R atribuim benzile de la 1 320 cm^{-1} în conformitate cu datele din literatură (16, 17).

În spectrele compușilor menționați nu apar benzi situate între 2 930 și 2 920 cm^{-1} sau între 2 880 și 2 870 cm^{-1}, legate de absorbția metilului din poziția *para* de pe nucleul benzenic, așa cum apăreau la produșii noștri din seria 2-(p-toluen-sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol, întrucît metilul nu este prezent în cazul de față.

Benzile cuprinse între 1 500 și 1 600 cm^{-1} sînt legate de existența în structura moleculară a grupării C=N, ciclice.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor a fost făcută după metode indicate în lucrările noastre anterioare (11), iar a benzensulfoclorurii (cu p.f. = 132—136/19—20 mm), pe baza datelor din literatură.

2-(Benzensulfonamido)-5-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol

1. *Preparare prin hidrolize 2, 3-di-(benzensulfonamido)-5-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolului.*

4,13 g (0,01 moli) 2, 3-di-(benzensulfonamido)-5-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol se încălzeşte peste 3 ore, la fierbere, în 50 ml soluţie 0,5 M hidroxid de sodiu.

Soluţia rezultată, după răcire, se tratează cu acid clorhidric 10% pînă la pH = 3, se alcalinizează cu hidroxid de bariu 10% pînă la pH = 8, după care se acidulează, tot cu acid clorhidric 10% la pH = 5, cînd are loc precipitarea.

Se lasă în repaus 24 de ore, la temperatura obişnuită, se esorează.

Am obţinut 1,65 g (Rdt. = 60%), produs 1, pulbere amorfă, albă, cu p.t. = 169° (etanol-apă, 1 : 1), insolubilă în apă, parţial solubilă în metanol la cald, solubilă în acetonă la rece şi în propilenglicol la cald.

$C_8H_7O_2N_3S_3$ N% calculat = 15,38 S% calculat = 35,16

Greutatea moleculară = 273 N% găsit = 15,58 S% găsit = 35,30

2. *Preparare prin condensarea 2-amino-5-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolului cu benzensulfoclorură în piridină.*

13,30 g (0,1 moli) 2-amino-5-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol se introduc în 50 ml piridină anhidră şi se adaugă treptat, sub răcire pe baie de gheaţă, 21,18 g (0,12 moli) benzensulfoclorură, dizolvată în 50 ml piridină anhidră.

Se agită 3—4 ore la rece, timp în care apare un precipitat.

Soluţia de culoare roşie, după un repaus de 2 zile la temperatura camerii, se tratează cu 200 ml acid clorhidric 1 : 1 (pH = 3) ; apare un ulei care în decurs de 24 de ore se întăreşte.

Precipitatul se încălzeşte cu 200 ml etanol, în prezenţă de cărbune animal, se filtrează, iar soluţia alcoolică se concentrează pînă la o slabă precipitare.

Se formează din nou un ulei, din care după 24 de ore apare o substanţă cristalină.

Am obţinut astfel 21,80 g (Rd. = 80%), produs 1, cu p.t. = 171° (etanol), care prezintă aceleaşi caracteristici ca şi compusul obţinut anterior prin hidroliză.

Amestecul celor doi produşi, obţinuţi pe cele două căi, nu a dat depresiune la punctul de topire.

$C_8H_7O_2N_3S_3$ N% calculat = 15,38 S% calculat = 35,16

Greutatea moleculară = 273 N% găsit = 15,53 S% găsit = 35,34

CONCLUZII

În această lucrare se prezintă sinteza, proprietăţile şi structura a 8 produşi noi din clasa 2-(benzensulfonamide)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol, substanţe cu acţiune biologică presupusă a priori pe baza structurii analoage cu a unor produse citate în literatură.

Cercetările s-au axat în jurul următoarelor direcţii principale :

1. Prin reacţia de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol şi benzensulfoclorură, în piridină anhidră şi la zero grade, s-au obţinut monosulfamide ca urmare a tautomerizării în formă aminică a 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolului.

2. Am preparat monosulfamidele din tabelul I şi prin hidroliza disulfamidelor obţinute anterior (10) ; compuşii preparaţi pe cele două căi sînt identici. Am stabilit astfel condiţiile în care are loc hidroliza acestor disulfamide.

Remarcăm că am obţinut randamente mai mari prin condensare directă în piridină.

3. S-a făcut un studiu spectrofotometric în I.R., care a confirmat şi pe această cale structura noilor compuşi sintetizaţi.

4. În continuare se urmăreşte testarea orientativă a acestor compuşi.

BIBLIOGRAFIE

1. RATHERY M. — *Gaz. méd. Fr.*, 1968, *75*, 25, 4 862—4 870.
2. POPULAIRE S., TERLAIN B. şi colab. — *Thérapie*, 1969, XXIV, 313—326.
3. BARGETON D., ROQUET J. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1965, *153*, 379.
4. LOUBATIÈRES A. — *Presse méd.*, 1946, *54*, 754.
5. LOUBATIÈRES A. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1956, *243*, 420.
6. LOUBATIÈRES A. — *Arzneimittel Forsch.*, 1969, 8 a, 1 354.
7. OŢELEANU D., ROSETTI MATILDA, DIMITRIU MARIA AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1973, XXI, 3, 143—151.
8. ROSETTI MATILDA, OŢELEANU D., DIMITRIU MARIA AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1973, XXI, 2, 89.
9. OŢELEANU D., DIMITRIU MARIA AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1974, XXII, 8, 461—465.
10. OŢELEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 9, 525—533.
11. BOGGIANO B. G., PETROV V. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1961, 9, 567.
12. * * * — Japan patent nr. 4 037/2.IV.960.
13. CHUBB P., NISSENBAUM I. — *Canad. J. Chem.*, 1959, *37*, 1, 112.
14. KATRITZKY A. R. — Physical Methods in Heterocyclic Chemistry. Academic Press, New York, 1963, *2*, 202—234.
15. SBRANA G., GINAMMESCHI M. — *Spectrochim. Acta.*, 1966, 22, 517.
16. NAKANISHI KOJI — Infrared Absorbtion Spectroscopy, Practical, Tokio, 1964, 216.
17. BAXTER AL. — *J. Chem. Soc.*, 1955, 5, 669.

Articol intrat în redacţie la 22.IV.1976

Indicele de clasificare : 615.747 Gludiaz

SUMMARY

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — NEW DERIVATIVES OF THE 2-(BENZENSULFONAMIDO)-5-R-MERCAPTO-1,3,4-THIADIAZOL SERIES WITH A BIOLOGICAL ACTIVITY. NOTE I

The present paper concerns the synthesis, properties and structure of eight new products of the 2-(benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol class, substances with a biological action assumed apriori on the basis of their analogous structure with that of certain products cited in the literature.

The investigations had in view :

1. The condensation of 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol with benzensulfochloride in anhydric pyridin and at zero degrees, in order to obtain monosulfamides, consequent to tautomerization in aminic form of 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol.

2. The preparation of these monosulfamides also by hydrolysis of previously obtained disulfamides. The compounds obtained by both methods were identical, thus establishing the conditions in which the hydrolysis of these disulfamides takes place.

The output was greater following direct condensation in pyridin.

3. The structure of the newly synthetized compounds was confirmed by spectrophotometric study in infrared light.

4. To continue orientative testing of these compounds.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу — НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ РЯДА 2-(БЕНЗЕНСУЛЬФОНАМИДО)-5-R-МЕРКАПТО-1,3,4,-ТИАДИАЗОЛОВ ОБЛАДАЮЩИХ БИОЛОГИЧЕСКОЕ АКТИВНОСТЬЮ. СООБЩЕНИЕ I

В статье излагаются синтез, птизнаки и структура 8 новых производных класса 2-(бензенсульфонамидо)-5-R-меркапто-1,3,4-диазола – вещества обладающего биологической деятельностью, предполагемой на основании его структуры аналогичной со структурой некоторых, упоминаемых в литературе, препаратов.

Исследования производились главным образом в следующих направлениях:

1. При помощи реакции конденсации между 2-амино-5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазолов и бензенсульфохлоратов в присутствии безводного пиридина и при температуре равной 0° были получены моносиульфамиды, в результате таутомеризации в аминовой форме 2-амино-5-R-меркапто-1,3,4-тиадизола.

2.Были приготовлены моносульфамиды согласно табл. I и при помощи гидролиза раньше полученных сульфамидов; производные, приготовленные с использованием обоих путей оказались идентичными, установив таким образом условия, при которых происходит гидролиз этих дисульфамидов.

Следует отметить, что были получены значительно превышающие норму выходы путем прямой конденсации в присутствии пиридина.

3. Были осуществлены спектрофотометрические исследования и К.И., которые подтвердили также и этим путем структуру новых синтезированных производных.

4. Излагаются затем ориентировочные тестирования этих производных.

Cercetări în seria 4-chinazolonelor. Amide N-aril substituite ale acidului (2)-metil-4-chinazolonil (3)-acetic

V. Zotta, L. Avram, Ana Berechet-Păun, Ileana Chiriță, Maria Neacșu

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Se prezintă sinteza unor amide ale acidului 2-metil-4-chinazolonil (3)-acetic N-substituite cu radicali aromatici.*

Au fost încercate două variante diferite de lucru.

Structura compușilor, dedusă prin sinteză, a fost confirmată prin analiză spectrală în I.R.

Derivați chinazolonici

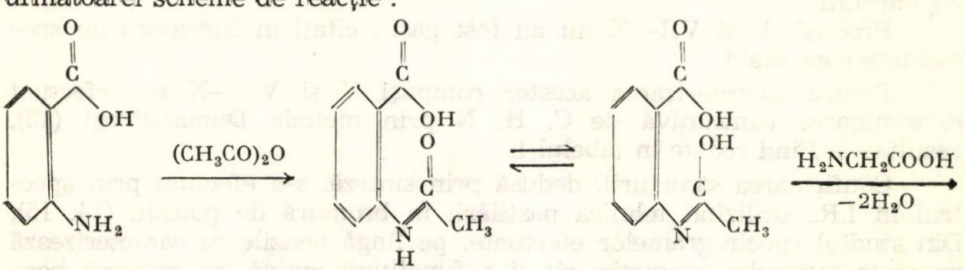
În cercetările noastre anterioare, în seria derivaților 4-chinazolonei, structură întîlnită atît la produși naturali (1), cît și la numeroși produși de sinteză, dintre care unii au devenit medicamente cu largă întrebuințare prevăzute în diferite farmacopee (2), au fost descrise metode pentru obținerea unor noi serii de compuși (3, 4). Dintre aceștia, unii au prezentat acțiuni interesante : depresivă asupra sistemului nervos central, antimicrobiană, antifungică, inhibitoare a mitozei celulare etc., permițînd stabilirea unor relații între structura chimică și activitatea farmacodinamică.

Avînd în vedere importanța grupării amidice în produșii naturali și de sinteză în general, cît și a unor derivați chinazolonici, în special (5, 6, 7), în prezenta lucrare ne-am propus sinteza unor amide N-substituite cu radicali aromatici, ale acidului 2-metil-4-chinazolonil (3)-acetic (VI).

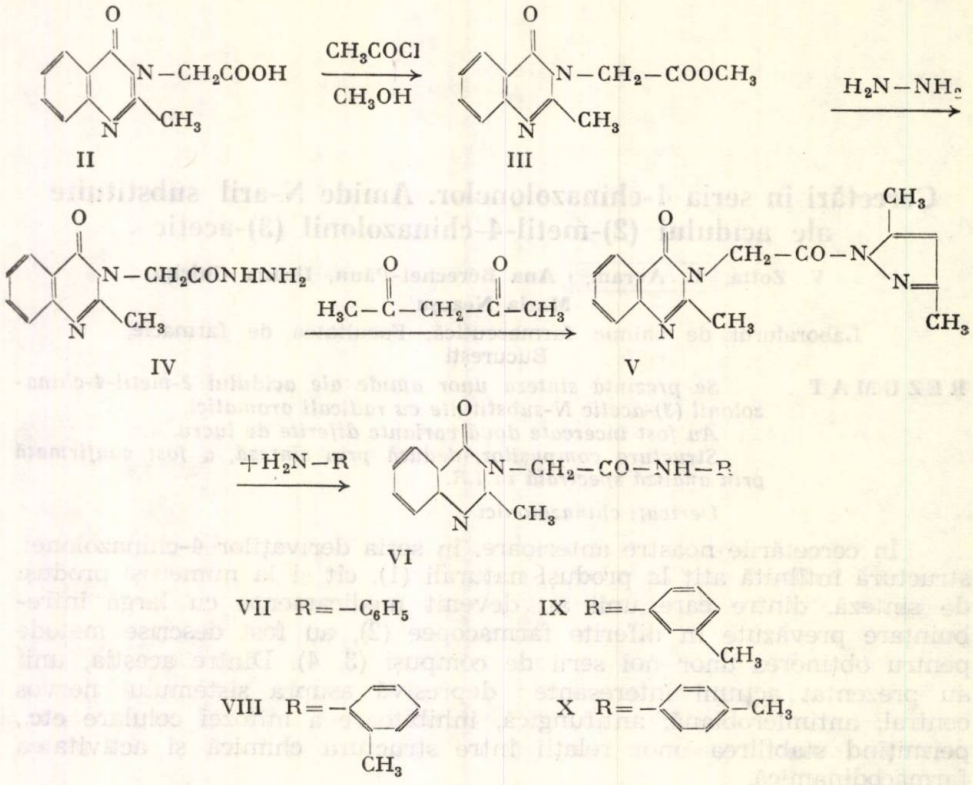
Încercările de a introduce funcția amidică în moleculă prin metode obișnuite, tratînd clorura sau esterul acidului corespunzător cu amine aromatice (8) nu au dat rezultate bune.

Studiile efectuate de V. Arieșan, Zenaida Cojocaru și colab. (9—12) în alte serii de compuși, au condus la obținerea unor amide, pe o cale indirectă, pornind de la hidrazida acidului respectiv.

Folosind indicațiile acestor autori, am obținut patru noi amide N-aril substituite ale acidului 2-metil-4-chinazolonil (3)-acetic, conform următoarei scheme de reacție :



I



Prin condensarea glicocolului cu acidul N-acetil-antranilic (I), preparat conform indicațiilor din literatură, a fost obținut acidul 2-metil-4-chinazolonil (3)-acetic (II), care a fost transformat în esterul metilic corespunzător (III) și apoi în hidrazidă (IV). La tratarea acestei hidrazide cu acetilacetona în mediu de acid clorhidric, la rece, se formează 1-[2-metil-4-chinazolonil(3)-acetil]-3,5-dimetilpirazolul (V), intermediar principal, care prin condensarea cu anilina sau respectiv cu o, m sau p-toluidina, conduce la amidele corespunzătoare : VII—X.

Condensarea derivatului pirazolic cu aminele aromatice a fost încercată în două variante și anume : la rece, în mediu de acid acetic și la cald, în mediu de dioxan.

S-a stabilit că prima variantă este mai avantajoasă, atît din punct de vedere al randamentelor, cît și al gradului de puritate a compușilor obținuți.

Produșii V și VII—X nu au fost găsiți citați în literatura de specialitate consultată.

Pentru caracterizarea acestor compuși V și VII—X s-a efectuat determinarea cantitativă de C, H, N prin metoda Dumas-Pregl (13), rezultatele fiind redate în tabelul I.

Confirmarea structurii, dedusă prin sinteză, s-a efectuat prin spectrul în I.R., utilizînd tehnica pastilării în bromură de potasiu (14, 15). Din studiul spectrogramelor efectuate, pe lîngă benzile ce caracterizează prezența nucleului aromatic, cît și a funcțiunii amidă, se remarcă benzile din jurul valorilor de 1 320 cm^{-1} și 1 490 cm^{-1} care atestă prezența scheletului chinazolonic.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru sintetizarea compuşilor I—IV s-a folosit tehnica de lucru menţionată în lucrările noastre anterioare (3, 4).

1-[(2-metil-4-chinazolon-3-il)-acetil]-3, 5-dimetilpirazolul (V)

2,32 g (0,01 moli) produs IV dizolvat în 5 ml apă se tratează cu 10 ml acid clorhidric diluat. Se răceşte pe gheaţă. Se adaugă în picături

Tabelul I

Nr. compusului	Formula brută / Greutatea moleculară	C% Calculat	C% Găsit	H% Calculat	H% Găsit	N% Calculat	N% Găsit
V	$\frac{C_{16}H_{16}O_2N_4}{296,32}$	64,91	65,10	5,44	5,40	18,92	18,75
VII	$\frac{C_{17}H_{15}O_2N_3}{293,31}$	69,61	69,80	5,16	5,38	14,33	13,92
VIII	$\frac{C_{18}H_{17}O_2N_3}{307,34}$	70,33	69,95	5,57	6,08	13,02	12,80
IX	$\frac{C_{18}H_{17}O_2N_3}{307,34}$	70,33	70,82	5,57	5,89	13,02	13,35
X	$\frac{C_{18}H_{17}O_2N_3}{307,34}$	70,33	70,80	5,57	5,96	13,02	13,40

1,07 g (0,01 moli) acetilacetonă (d = 0,972) în 0,5 ml alcool etilic. În timp se formează un precipitat alb, reacţia desăvîrşindu-se la rece, în 24 de ore. Se filtrează, se spală cu puţină apă rece. Se purifică prin recristalizare din alcool etilic. Rezultă 2,20 g (Rdt. = 75%) produs alb, cristalizat, solubil în acid acetic, acetonă, cloroform ; p.t. = 206—207.

N-Fenilamida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic (VII)

1,48 g (0,005 moli) produs V se dizolvă în 20 ml acid acetic glacial, se adaugă în picături 0,47 g (0,005 moli) anilina (d = 1,02). După ce se agită amestecul, se lasă în repaus pînă a doua zi. Precipitatul alb format se spală cu apă rece. Se recristalizează din alcool etilic. Rezultă 1,30 g (Rdt. = 88%) produs alb cristalin, solubil în cloroform, acetonă, dioxan, ligroină ; p.t. = 260°.

N-o-Tolilamida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic (VIII)

0,60 g (0,002 moli) produs V se dizolvă în 8 ml acid acetic glacial prin slabă încălzire ; se adaugă treptat 0,20 g (0,002 moli) o-toluidină şi se lasă amestecul la temperatura camerei timp de 24 de ore. Prin adăugare de 50 ml apă şi repaus la rece se produce o precipitare abundentă. Produsul filtrat se recristalizează din etanol 70%. Rezultă 0,50 g (Rdt. = 80%) produs cristalin alb, solubil în cloroform, dioxan, ligroină ; p.t. = 247°.

N-m-Tolilamida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic (IX)

0,60 g (0,002 moli) produs V se dizolvă în 8 ml acid acetic glacial prin slabă încălzire ; se adaugă treptat 0,20 g (0,002 moli) m-toluidina şi se lasă amestecul la temperatura camerei timp de 24 de ore. Procedînd în continuare asemănător cu tehnica menţionată mai sus, se obţin 0,55 g (Rdt. = 80,9%) produs cristalin alb, solubil în acetonă, cloroform, dioxan, care se recristalizează din etanol 70% ; p.t. = 240,5°.

N-p-Tolilamida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic (X)

0,60 g (0,002 moli) produs V se dizolvă în 8 ml acid acetic glacial printr-o slabă încălzire ; se adaugă treptat 0,20 g (0,002 moli) p-toluidină ; procedînd asemănător tehnicilor de lucru mai sus menţionate rezultă 0,45 g (Rdt. = 72,6%) produs cristalin alb, solubil în alcool, cloroform, dioxan ; după recristalizare din etanol 70% produsul are p.t. = 245°.

CONCLUZII

S-au preparat cinci derivaţi din seria 4-chinazolonei care nu au fost găsiţi citaţi în literatura de specialitate consultată.

Noii produşi au fost caracterizaţi prin determinări cantitative de C.H.N. ale căror rezultate se încadrează în limita erorilor experimentale admise. Confirmarea structurii a fost efectuată prin analiza spectrală în I.R. Activitatea lor farmacodinamică este în studiu.

BIBLIOGRAFIE

1. BODEA C. — Tratat de biochimie vegetală, vol. III, Bucureşti, 1966, p. 2 654.
2. PREUSSLER M. — *Pharm. Zentralh.*, 1965, 6, 401.
3. BERECHET A. — Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1970.
4. AVRAM L. — Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1972.
5. HYNES J. B., ASHTON N. T. — *J. med. chem.*, 1975, *18*, 3, 263 ; *18*, 6, 632.
6. FETTER J., LEMPERT K., MOLLER J. — *Tetrahedron Letters*, 1975, 32, 2 775.
7. BHARGAVA P., TIWARI I. — *Indian J. Chem.*, 1974, *12*, 2, 223.
8. NENIŢESCU C. — Chimia organică, vol. I, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1975, p. 825.
9. ARIEŞAN V., COJOCARU Z., JUGA M., GHIRAN D. — Farmacia 1971, 2, 65, 3, 129.
10. ARIEŞAN V., COJOCARU E., GHIRAN D., CHINDRIŞ E., JUGA M., GAGIU F., NISTOR C., CACOVEANU AL. — *Farmacia (Buc.)*, 1973, 6, 357.
11. COJOCARU Z., BARDOŞI E., BÂCLEŞANU C., NISTOR C. — *Farmacia (Buc.)*, 1974, 4, 213.
12. ARIEŞAN V., COJOCARU Z., GHIRAN D., CHINDRIŞ E., GAGIU F., NISTOR C., CACOVEANU AL. — *Farmacia (Buc.)*, 1975, 3, 135.
13. ALBERT F., GREFF C. — Analiza în chimia organică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1962, p. 129.
14. BELLAMY L. J. — The Infrared Spectra of Complex Molecules London, 1966.
15. POGANY I., BANCIU M. — Metode fizice în chimia organică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1972, p. 110.

Articol intrat în redacţie la 6.VII.1976. Indicele de clasificare : 615.789

SUMMARY

V. Zotta, L. Avram, Ana Berechet-Păun, Ileana Chiriţă, Maria Neacşu — INVESTIGATIONS ON SUBSTITUTION BY AROMATIC RADICALS IN THE 4-QUINAZOLONE. AMIDE N-ARYL SERIES OF 2-METHYL-4-QUINAZOLONE IL (3)-ACETIC ACID

The present paper reports on the synthesis of some amides of 2-methyl-4-quinazolone il (3)-acetic acid, following N-substitution by aromatic radicals.

Two different working variants were tested.

The structure of the compounds, deduced by synthesis, was confirmed by spectral analysis in infrared light.

РЕЗЮМЕ

В. Зотта, Л. Аврам, Анна Берекет-Пэун, Иляна Кириця, Мария Някшу — ИССЛЕДОВАНИЕ РЯДА 4-ХИНАЗОЛОНОВ-АМИДО-N-АРИЛ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТИЛ-4-ХИНАЗОЛОНОВОЙ ИЛ (3)-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Авторы излагают синтез некоторых амидов 2-метил-4-хинозолон ил (3)-уксусной N-кислоты замещенной аромартическими радикалами. Были использобваны 2 различных варианта работы.

Предположения на основании синтеза структура производных подтвердалась при помощи спектрального инфракрасного анализа.

PERITOL

tablete, sirop

(Cyproheptadinhydrochlorid)

Un antihistaminic cu pronunţat efect antiserotoninic. Conform ultimelor rezultate **are efect stimulant asupra apetitului şi contribuie prin aceasta la creşterea în greutate a copiilor.**

Se recomandă cu succes în reacţiile alergice ale pielii, rinite, dureri de cap de natură vasculară şi migrene.

TORECAN®*

fiole, drajeuri, supozitoare

(Thiethylperazin)

Medicament la alegere în tratamentul ameţelilor avînd cauze de natură centrală sau periferică, în sindromul Ménière ; ameţeli postoperatorii sau de natură medicamentoasă. Greţuri şi vărsături în imbolnăvirile tractului gastro-digestiv, ale ficatului şi ale rinichiului, în iradierile cu raze Röntgen sau cu radiu, postoperatoriu, incompatibilitate medicamentoasă şi migrene.

Producător Egyt : **Egyt Pharmakochemischen Werke (uzinele farmacochimice)**

Exportator : **medimpex**

Întreprindere ungară de comerţ exterior pentru produse farmaceutice
H-1808 Budapesta 5, căsuţa poştală 126
Ungaria

* realizat în colaborare cu **SANDOZ AG — Basel**

PUBLICOM

Cercetări referitoare la comportarea ampicilinei în baze cu excipienți hidrofili

I. Ban, Gh. Suciu, V. Filipaș, L. Ilea, disciplina de tehnică farmaceutică, Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca, **E. Bergner,** disciplina de microbiologie, Cluj-Napoca, **L. Pop, E. Făgărășan,** disciplina de biofizică, Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a studiat comportarea ampicilinei sodice în patru baze cu caracter hidrofil, sub aspectul cedării antibioticului, al stabilității în timp și al comportării reologice. Cedarea din bazele hidrofile are loc între 91 și 98% față de baza grasă (Ung. cetilicum), care cedează 79,5%. Activitatea unguentelor este eficientă maximum 21 de zile în cazul conservării la +4°C, iar la 20—22°C 14 zile, ambele cu o activitate de 92%. În baza grasă se conservă bine 45 de zile. Curba de curgere a unguentelor demonstrează o comportare asemănătoare unor corpuri cu o curgere plastică, cu o tixotropie puțin accentuată.*

Ampicillinum

Ampicilina face parte din grupa penicilinelor de semisinteză cu spectru mai larg de acțiune decît penicilinele obținute prin biosinteză. Ea este activă în special asupra germenilor gramnegativi, față de care manifestă un efect comparativ cu cel al cloramfenicolului și tetraciclinelor. Mai prezintă avantajul de a fi bactericidă față de unii germeni asupra cărora alte antibiotice au doar un efect bacteriostatic (3).

Ampicilina și sarea sa sodică, pe lîngă administrarea pe cale bucală sau parenterală în tratamentul diferitelor afecțiuni, se indică în oftalmologie sub formă de soluții și unguente (7), sau în infecții ale pielii și țesuturilor moi (9).

Datorită influenței favorabile a bazelor hidrofile și hidrosolubile asupra cedării locale a antibioticelor (6), în cercetările anterioare ne-am preocupat de condiționarea în asemenea baze a unor antibiotice din grupa penicilinelor de semisinteză, meticilină și oxacilină (1), iar în lucrarea de față, ampicilina.

Obiectivele pe care le-am urmărit în lucrare sînt legate de :

— influența bazelor asupra cedării antibioticului ;

— urmărirea în timp a stabilității activității antibiotice a unguentelor ;

— unele aspecte de reologie.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru efectuarea cercetărilor s-au preparat cinci unguente cu ampicilină sodică, în concentrație de 1%, cu baze în compoziția cărora s-a asociat : metilceluloza, pectina, PEG, *Tween*. Alături de acestea, în

compoziţia bazelor I şi II s-au mai asociat excipienţi lipofili, lanolina, vaselina, alcool cetostearilic care conferă structura scheletică a unguentelor. Baza V este constituită numai din excipienţi graşi. Compoziţia bazelor este înscrisă în tabelul I. Studiul stabilităţii acestui antibiotic într-o bază grasă, constituită din ulei de parafină 25 g, vaselină albă 100 g, ampicilină 2 g, a fost efectuat de B. Lynn (4), care arată că timp de 1 an de zile la temperatura camerei are loc o mică pierdere a activităţii antibiotice.

Tabelul I

Compoziţia bazelor de unguente

Denumirea ingredientelor	Baza I	Baza II	Baza III	Baza IV	Baza V
Metilceluloză 5%	65	—	73	70	—
Pectină 5%	10	—	5	9	—
Stearat de trietanolamină	18	25	21	21	—
Alcool cetilstearilic	7	15	—	—	—
Tween 80	—	—	1	—	—
PEG 285—313	—	10	—	—	—
PEG 4 000	—	25	—	—	—
Lanolină	—	10	—	—	10
Vaselină	—	10	—	—	86
Cetaceu	—	—	—	—	4
Apă	—	5	—	—	—

Aprecierea cedării cantitative a ampicilinei sodice din unguente s-a făcut microbiologic după metoda indicată de Farmacopeea română, ediţia a VIII-a, suplimentul III. Determinarea s-a efectuat pe o tulpină test de *B. subtilis* 2 589, în cilindri Haetly, luînd în lucru 0,10 g unguent (0,10 g unguent = 0,001 g antibiotic), în comparaţie cu aceeaşi cantitate de ampicilină sodică pulbere, luată ca martor. Reprezentarea procentuală a cedării antibioticului este redată în graficul din figura 1, din care se observă influenţa favorabilă a bazelor hidrofile din compoziţia primelor patru unguente (I—IV) asupra cedării. Acestea eliberează ampicilina în proporţie de 91—98%, faţă de difuziunea redusă a antibioticului din baza grasă (unguentul V), care-l eliberează doar în proporţie de 79,54%.

Urmărirea stabilităţii în timp a activităţii antibiotice a unguentelor conservate în borcane brune de sticlă cu dop rodat, la temperatura camerei şi la +4°C, s-a făcut prin determinarea activităţii antimicrobiene a unguentelor la intervale diferite de conservare faţă de aceeaşi tulpină, *B. subtilis* nr. 2 589, utilizînd de probă 2 U.I. ampicilina sodică (8), faţă de aceeaşi cantitate de antibiotic, luat ca martor. Pe baza valorilor zonelor de inhibiţie înregistrate, s-a calculat scăderea procen-

tuală a activității antibiotice a unguentelor. Din datele reprezentate în graficele din figurile 2 și 3 se observă că unguentele cu ampicilină conservate la 20—22°C au o stabilitate mai redusă față de cele conservate la +4°C. Analizînd mai detaliat stabilitatea unguentelor la 20—22°C (fig. 2) se remarcă faptul că dintre unguentele preparate cu baze hidrofile, unguentul I asigură activitatea antibiotică cea mai bună ; după 14 zile ea se menține la un nivel de 92%, la 21 zile atinge 82%, iar la 30 de zile de la preparare scade la 76,6%. După acest interval scăderea este mai pronunțată, 40% la 45 de zile,% după care unguentul devine inactiv.

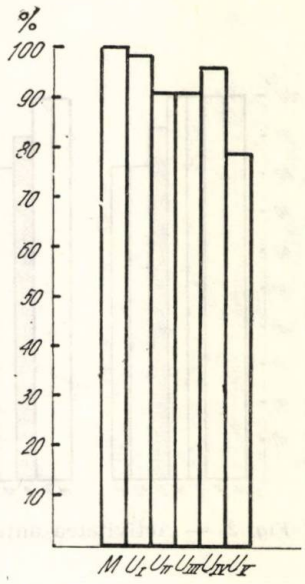


Fig. 1. — Capacitatea de cedare a unguentelor.

La unguentul II preparat cu o bază în care se asociază și PEG, conservarea este foarte limitată ; activitatea antibiotică după 7 zile de la preparare scade la 73%, iar la două săptămîni este de 66%. După 30 de zile de la prepararea unguentului, nivelul antibiotic ajunge la 32% urmat apoi de inactivarea acestuia.

Unguentele III și IV asigură o conservare aproape identică a activității antibiotice. După 7 zile, în ambele cazuri ea ajunge la 80%, iar în perioadele următoare de timp se menține la un nivel constant de 66,66%.

Menționăm că aceste două unguente sînt preparate cu baze care au compoziții apropiate ; baza folosită la prepararea unguentului III conține în plus 1% *Tween* 80, care are o influență favorabilă asupra prelungirii activității antibiotice (de exemplu, unguentul III menține un nivel constant de 66,66% timp de 45 de zile, pe cînd la unguentul IV același procentaj se păstrează doar 30 de zile, după care unguentul se inactivează). În baza grasă, activitatea antibiotică se menține 100% chiar după 45 de zile, la 20—22° C, iar după 60 de zile de la preparare, nivelul se menține peste 80%.

Activitatea antibiotică a unguentelor cu ampicilină conservată la +4°C se menține în general la un nivel ridicat și pe o perioadă de timp mai îndelungată, ceea ce denotă influența favorabilă a acestei temperaturi asupra stabilității antibioticului. Din valorile înscrise în graficul din figura 3 se observă că activitatea antibiotică se păstrează 100% pe o perioadă de 45 de zile la unguentul III și de 14 zile pentru unguentele I și IV. Se remarcă deci că unguentul III asigură o activitate antibiotică de 100% pe aceeași perioadă de timp ca și unguentul V preparat cu baza grasă. Menționăm faptul că unguentul I asigură de asemenea o conservare bună a antibioticului, care la 21 de zile de la preparare scade doar la 92% și se menține la 82% pînă la 45 de zile. Unguentul IV păstrează o activitate antibiotică optimă timp de maximum 30 de zile, cînd procentul antibiotic ajunge la 82.

În cazul unguentului II se remarcă o scădere mai pronunțată a activității antibioticului ; după 14 zile ea scade la 82%, iar la 21 de zile ajunge la 76%.

Din analiza valorilor procentuale ale activității antibiotice a unguentelor conservate la +20—22°C și +4°C se pot face unele aprecieri privind limita maximă de eficiență terapeutică, avîndu-se în vedere că o activitate optimă se poate asigura cînd antibioticul își păstrează activitatea între 100 și 85%, deci o scădere de maximum 15%. (Această limită este însemnată în grafice prin coloana neagră). Dintre ungu-

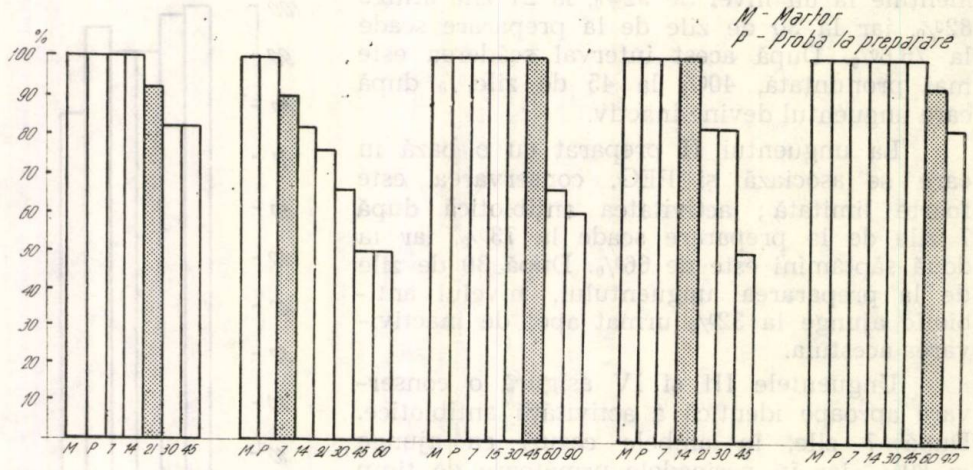


Fig. 2. — Activitatea antibiotică a unguentelor cu ampicilină conservată la +4°C

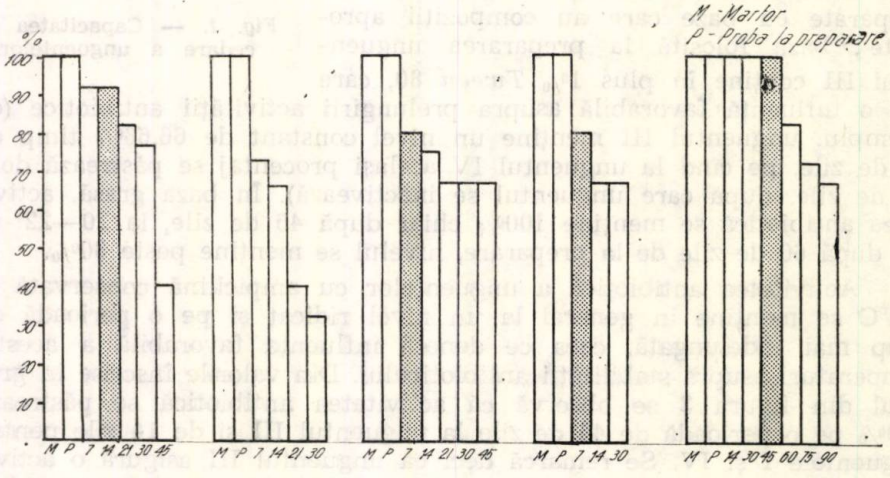


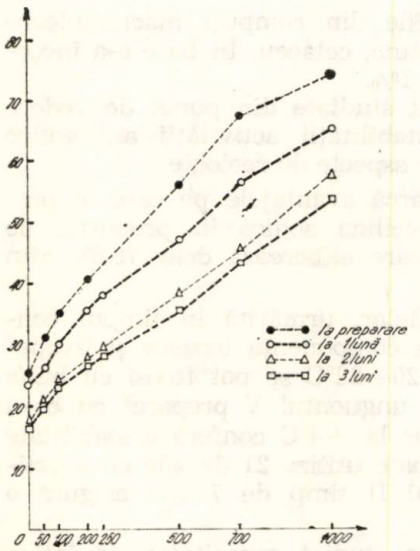
Fig. 3. — Activitatea antibiotică unguentelor cu ampicilină conservată la 20—22°

entele conservate la 20—22°C, se pot folosi cu bune rezultate unguentul I timp de 14 zile, cu o activitate de 92%, și unguentul V preparat cu baza grasă, 45 de zile, cu o activitate de 100%. Conservarea unguentelor la +4°C asigură bune rezultate pentru unguentele III și V care se pot întrebuința 45 de zile, în care interval activitatea antibiotică este de 100%. Unguentul I se poate utiliza 21 de zile, cînd păstrează 92% din activitate, iar unguentul II maximum 7 zile, cu un pro-

centaj de 95. Cu toate că activitatea antibiotică se menţine mai ridicată pe parcursul conservării în unguentul V preparat cu baza grasă, trebuie luat în considerare că, cedarea din această bază este cu 20% mai mică decît din bazele hidrofile, ceea ce întîrzie mult efectul terapeutic al unguentului.

Pe lîngă studiul stabilităţii în timp a unguentelor, am efectuat cercetări privind comportarea reologică atît a bazelor, cît şi a unguentelor, ceea ce permite caracterizarea lor din punct de vedere al structurii gelice. În acest scop am determinat capacitatea de întindere a bazelor de unguente prin metoda Ojeda-Arbussa (5) şi curba de curgere a unguentelor cu vîscozimetrul rotaţional Rheotest (tip RV) la 20°C. Dintre bazele hidrofile preconizate de noi se remarcă faptul că baza II posedă capacitatea cea mai mare de întindere (graficul din fig. 4). Bazele III şi IV posedă valori extensometrice apropiate. Pe parcursul conservării se observă unele modificări ale capacităţii de întindere a bazelor ; astfel, în decursul celor 3 luni de conservare baza II şi baza I suferă o micşorare a valorilor extensiometrice mai marcante în primele două luni, după care are loc o stabilizare a structurii (graficul din fig. 4). Bazele III şi IV îşi modifică în mai mică măsură capacitatea de întindere, modificările decurg aproximativ cu aceeaşi intensitate, la intervale egale de timp.

Unguentele cu ampicilină au o capacitate de întindere în general mai mare decît bazele (graficul din fig. 5), cu excepţia unguentului II



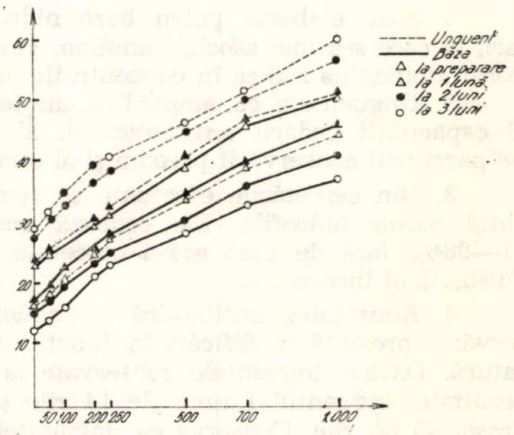


Fig. 5. — Capacitatea de întindere a bazei şi unguentului IV, cu ampicilină.

Fig. 4. — Curba extensometrică a bazei de unguent II. ←

ale cărui valori extensometrice sînt aproximativ egale cu cele ale bazei II şi din care s-a preparat. Menţionăm că valorile capacităţilor de întindere mai crescute ale unguentelor faţă de bazele din care s-au preparat s-ar datora unor eventuale interacţiuni între antibiotic şi baze (2). Pe parcursul intervalului de 3 luni şi unguentele înregistrează unele creşteri ale capacităţii de întindere, ceea ce denotă că suferă unele modificări ale structurii de gel ; (de exemplu, în cazul unguentului IV se

remarcă o creştere a capacităţii de întindere în special după 2 luni de conservare).

Unguentele au mai fost caracterizate din punct de vedere reologic prin curba de curgere (graficul din fig. 6). Din studiul reogramelor se constată că unguentele se comportă ca nişte corpuri cu o curgere plastică, avînd o tixotropie puţin accentuată.

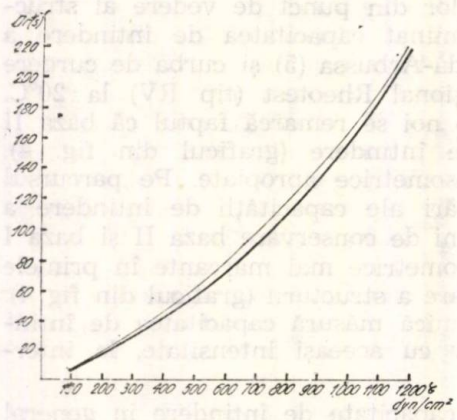


Fig. 6. — Curba de curgere la unguentul IV, cu ampicilină.

CONCLUZII

1. S-au elaborat patru baze hidrofile din compuşi macromoleculari, la care s-a mai asociat lanolina, vaselina, cetaceu. În baze s-a încorporat ampicilina sodică în concentraţie de 1%.

2. Unguentele cu ampicilină au fost studiate din punct de vedere al capacităţii cedării antibioticului, al stabilităţii activităţii antibiotice pe parcursul conservării precum şi al unor aspecte de reologie.

3. Din cercetările efectuate se remarcă avantajele pe care le prezintă bazele hidrofile. Ele cedează ampicilina sodică în proporţie de 91—98%, faţă de baza grasă cercetată, care eliberează doar 79,5% din antibioticul încorporat.

4. Activitatea antibiotică a unguentelor, urmărită în timpul conservării, prezintă modificări în funcţie de componenţa bazelor şi temperatură. Dintre unguentele conservate la 20—22°C se pot folosi cu bune rezultate unguentul I timp de 14 zile şi unguentul V preparat cu baza grasă, 45 de zile. Conservarea unguentelor la +4°C conferă o stabilitate mai mare unguentelor : unguentul I se poate utiliza 21 de zile cu o activitate antibiotică de 92%, iar unguentul II timp de 7 zile asigură o activitate antibiotică de 95%.

5. Din punct de vedere reologic s-a studiat capacitatea de întindere a unguentelor şi bazelor, iar pentru trei din unguente, curba de curgere.

Din datele obţinute reiese că aceste unguente se comportă ca nişte corpuri cu o curgere plastică, avînd o tixotropie puţin accentuată.

6. Unguentele cu ampicilină, datorită timpului limitat de conservare în bazele hidrofile, se pot prescrie şi prepara în receptură, cu o utilizare de maximum 20 de zile, iar pentru baze grase timpul de utilizare este de 45 de zile.

BIBLIOGRAFIE

1. BAN I., SUCIU GH., ILEA L., BERGNER E. — Contribuţiuni la studiul stabilităţii unor unguente cu meticilină şi oxacilină, lucrare comunicată la Consfătuirea „Probleme actuale ale preparării medicamentelor în farmacie", Tîrgu Mureş, 26.X.1974.
2. BAN I., SUCIU GH., FILIPAŞ V., BERGNER E. — Unele aspecte ale interacţiunii ampicilinei sodice cu baze de unguente hidrofile, comunicare la Simpozionul „Interacţiuni medicamentoase", Cluj-Napoca, mai, 1976.
3. DANCIU F. Chimie farmaceutică, partea I, Litografia, I.M.F., 1972.
4. LYNN B. — *Chem. and Drugg.*, 1967, 187 (citat de 7).
5. MÜNZEL K., BÜCHI I., SCHULTZE O. — Galenische Practicum, Stuttgart, 1959.
6. SAVOPOL E., BALIU ŞTEFANIA, BOTEANU SILVIA, COROI SANDA, SETLACEC EUFROSINA — *Farmacia (Buc.)*, 1966, XIV, 5, 277.
7. STĂNESCU V., BRĂILEANU C., MOTOCESCU RAISA, MARIETA BEACA — Practica farmaceutică, 1973, *III*, 68.
8. * * * — Farmacopeea Română, ed. a VIII-a, supl. III, 131, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.
9. * * * — Produse farmaceutice, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.

Articol intrat în redacţie la 28.VII.1976.

Indicele de clasificare : 615.779.932

SUMMARY

I. Ban, Gh. Suciu, V. Filipaş, L. Ilea, E. Bergner, L. Pop, E. Făgărăşan — INVESTIGATIONS CONCERNING THE BEHAVIOUR OF AMPICILLIN IN BASES WITH-HYDROPHIL EXCIPIENTS

A study was carried out on the behaviour of sodium ampicillin in four bases with a hydrophil character, from the viewpoint of the release of the antibiotic, its stability in time and its rheologic behaviour. Release from hydrophil bases is of 91 to 98% as compared to the release from a fatty base (unguentum cetilicum) of 79.5%. The activity of the ointments is efficient for 21 days when stored at +4°C and for 14 days when stored at 20°—22°C, in both cases 92% release being obtained. In a fatty base the conservation term is of 45 days. The flow curve of the ointments demonstrates a behaviour similar to that of plastic bodies, with a less accentuated thixotropy.

РЕЗЮМЕ

И. Бан, Г. Сучиу, В. Филипаш, Л. Иля, Е. Бергнер, Л. Поп, Е. Фэгэрэшан — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ПОВЕДЕНИЯ АМПИЦИЛИНА В ОСНОВАНИЯХ СОДЕРЖАЩИХ ГИДРОФИЛЬНЫЕ ЭКСЦИПИЕНТЫ

Исследовалось поведение натрия-ампицилина в 4 основаниях гидрофильного характера с точки зрения утраты стабильности антибиотика во времени, а также и его реологического поведения. Утрата гидрофильного основания происходит в пределах 91—98% в жирных основаниях (ung. cetilicum) и исчезание происходит с потерей 79,5%. Активность мазей остается действенной максимум 21 день при хранении в условиях +4°С, а при 20—22°С — 14 дней; в обеих случаях активность равна 92%; в жирных основаниях консервирование сохраняется 45 дней.

Кривая стекания мазей указывает и на процесс аналогичных поведению тел, обладающих пластической стекаемостью с малоусиленной тиксотропией.

REFERAT

CONCEPȚII FUNDAMENTALE ALE PRACTICII FARMACOCINETICII, C. V. **Perrier, M. Griessen,** Pharm. Acta Helv., 1974, **49**, 7/8, 217–228

Pentru a determina modalitățile optime de utilizare clinică a unui medicament, trebuie să se țină seama de numărul mare de variabile care determină în fiecare moment forma și concentrația sa în diferitele compartimente ale organismului.

Expresia mai simplificată a variațiilor concentrației unui medicament în organism și a variațiilor de acțiune sau efect este dată prin traducerea matematică a evoluției proporției sale plasmatice în funcție de timp. Această simplificare este posibilă numai dacă se ia în considerație un anumit număr de postulate :

1) Descreșterea proporției plasmatice a medicamentului, plecînd de la cantitatea inițială distribuită în organism, urmînd regulile de descreștere exponențială, așazisa cinetică de ordinul întîi ;

2) Distribuirea medicamentului se face într-un singur compartiment, a cărui plasmă și volum iau numele de volumul de distribuție aparent Vd ;

3) Doza totală este „instantaneu" distribuită în compartimentul în cauză. Aceasta nu este posibil experimental, decît în cazul administrării intravenoase ;

4) Efectul E este legat de concentrația medicamentului la locul de acțiune ;

5) Metaboliții medicamentului sînt considerați biologic inactivi în ceea ce privește măsurarea efectului. Dacă aceste postulate sînt realizate, este posibil să se interpreteze curba descreșterii plasmatice a medicamentului, intensitatea, variația și durata acestui efect.

Sînt prezentate grafice și formule privind influența medicamentului în funcție de doză și timp, durata acțiunii medicamentului, relația dintre durata de acțiune și logaritmul dozei administrate, cinetica administrării în infuzie continuă și cinetica dozelor multiple.

Cercetările au fost orientate și către cinetica în insuficiența renală și modificări cinetice în afecțiunile hepatice, care pot modifica cinetica medicamentelor în diferite direcții.

I. Cruceanu

Modificarea permeabilității cutanate după aplicarea preparatelor dermice. Nota IV. Acțiunea unguentelor cu hormoni *

Adriana Popovici

Disciplina de tehnică farmaceutică, I.M.F. Tîrgu-Mureș

REZUMAT *S-au cercetat posibilitatea facilitării pasajului a 9 hormoni din 4 baze de unguent prin tegument, în prezența și în lipsa hialuronidazei. Se evidențiază comportarea diferită și efectul selectiv al gelurilor aplicate, în raport cu structura fizico-chimică a hormonilor. Hialuronidaza (Hy) este eficace în geluri cu polietilenglicoli și geluri hidrofile, fiind lipsită de efect în asociere cu macromolecule de tipul metilcelulozei.*

Unguente
Hormoni

În cercetări anterioare (12, 14, 15, 16, 17) am evidențiat efectul gelurilor hidrofile macromoleculare sintetice și semisintetice asupra transferului cutanat al antibioticelor, al unor hormoni steroizi și vitamine.

În continuare, am urmărit influența structurii chimice a diferiților hormoni din unguente asupra permeabilității dermice.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au testat 4 baze de unguent : gel cu polietilenglicol, unguent hidrofil anionic, unguent hidrofil neionic și un hidrogel cu metilceluloză, a căror compoziție este redată într-o lucrare anterioară (17). În aceste baze s-au inclus *9 hormoni :* sintofolin 1% (pulbere), progesteron 0,2% (fiole 0,01 g), acetoxiprogesteron 1% (pulbere), testosteron 0,5% (fiole 1 ml cu 0,0250 g) acetat de hidrocortizon 1% (AHC) (pulbere), hemisuccinat de hidrocortizon 1% (pulbere) (HSHC), prednisolon 1% (pulbere), prednison 0,1% (comprimate de 0,005 g) și superprednol 0,1% (comprimate de 0,0005 g). Unguentele s-au preparat și în prezența hialuronidazei (Hy) (produs liofilizat Hyason, N.V. Organon OSS Holland) adăugată în concentrație de 30 U.I. la 0,200 g unguent.

Aprecierea cantitativă a modificării permeabilității cutanate s-a făcut urmărind transportul activ al ionilor de sodiu prin pielea de broască, după metoda Ussing și Zehran (1), după aplicarea unguentelor cu hormoni (0,200 g), preparate în prezența și în lipsa hialuronidazei, paralel cu baza de unguent ca atare și cu hialuronidază după tehnica descrisă anterior (12).

* Lucrare comunicată la Congresul național de farmacie, 4—6 iulie, 1973, București

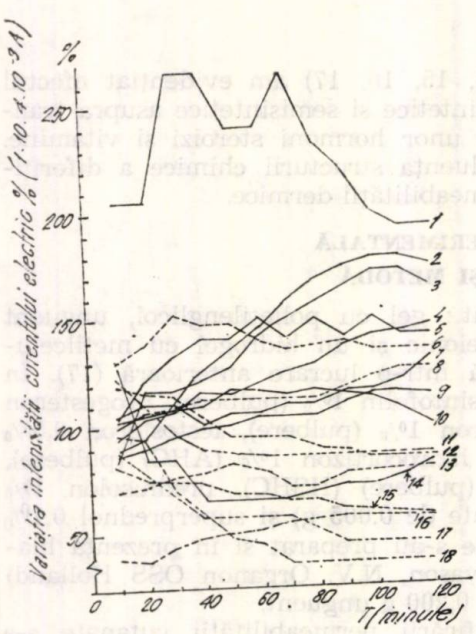
Efectul unguentelor etalate pe suprafaţa pielii asupra modificării intensităţii curentului electric, s-a urmărit din 10 în 10 minute, timp de 2 ore.

Dinamica transportului activ al ionilor de Na^+ în procente este redată în figurile 1, 2, 3 şi 4, iar calculul cantitativ, exprimat în $\mu Eq\ Na^+$, este trecut în tabelul I şi figura 5.

DISCUTAREA REZULTATELOR

După aplicarea *gelului cu polietilenglicoli* transportul activ creşte accentuat în amestec cu testosteron, prednisolon, prednison, superprednol, acetoxiprogesteron şi progesteron. Efecte de scădere neînsemnată a transportului activ al Na^+ se semnalează în gelurile cu AHC. Efectul pozitiv al Hy este evident în asocierile cu sintofolin, testosteron şi foarte accentuat la prednisolon, progesteron, HSHC şi superprednol. Se constată efecte egale la adaos de Hy cu ale unguentelor fără Hy în cazul acetoxiprogesteronului, dar nici un unguent cu Hy nu a fost lipsit de efect (fig. 1).

După aplicarea *unguentelor hidrofile anionice* cu hormoni se observă că transportul activ al ionilor de sodiu este în general mult scă-



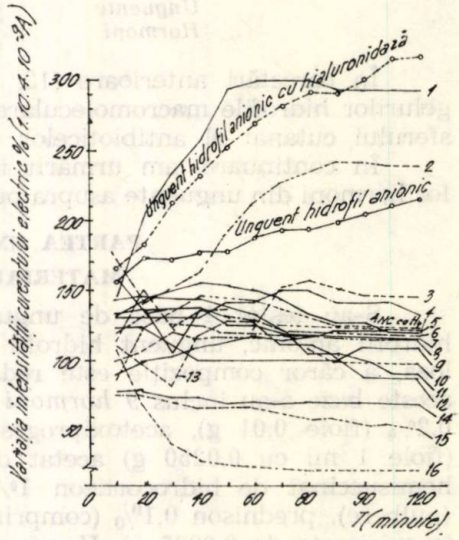


Fig. 2

Fig. 1

Fig. 1. — Dinamica transportului activ al Na^+ sub acţiunea gelului cu polietilenglicoli cu hormoni.

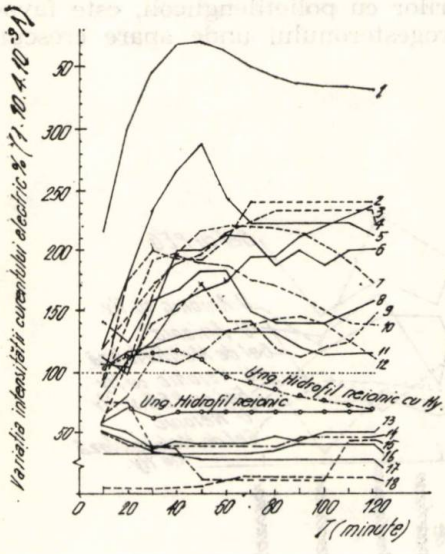
1. Testosteron ; 2. Prednisolon ; 3. Prednison ; 4. Superprednol ; 5. Acetoxiprogesteron ; 6. Acetoxiprogesteron cu Hy ; 7. Progesteron ; 8. Prednisolon cu Hy ; 9. HSHC ; 10. AHC ; 11. HSHX cu Hy ; 12. AHC cu Hy ; 13. Prednison cu Hy 14. Sintofolin ; 15. Progesteron cu Hy ; 16. Superprednol cu Hy ; 17. Testosteron cu Hy ; 18. Sintofolin cu Hy.

Fig. 2. — Dinamica transportului activ al Na^+ sub acţiunea unguentelor hidrofile anionice cu hormoni.

1. AHC ; 2. HSHC cu Hy ; 3. Progesteron cu Hy ; 4. Prednison ; 5. Progesteron ; 6. Prednisolon ; 7. Superprednol cu Hy ; 8. Acetoxiprogesteron ; 9. Acetoxiprogesteron cu Hy ; 10. Testosteron cu Hy ; 11. Testesteron ; 12. Sintofolin ; 13. Prednisolon cu Hy ; 14. Superprednol ; 15. Prednison cu Hy ; 16. Sintofolin cu Hy.

zut, comparativ cu alte geluri aplicate. Se observă valori mai ridicate la AHC, sintofolin, progesteron, acetoxiprogesteron şi valori mai scăzute în asociere cu superprednol, sintofolin şi testosteron. Adiţia de Hy îmbunătăţeşte permeabilitatea unor hormoni ca : sintofolin, AHC, prednison. Se observă valori egale cu ale unguentului lipsit de Hy la restul hormonilor cercetaţi şi este lipsită de efect în asociere cu superprednol, HSHC şi progesteron. Se poate deduce că gelurile ionogene permit schimburile transmembranare, în măsură ridicată, iar adaosul unor factori de mărire a permeabilităţii nu modifică considerabil acest efect. Se indică, cu rezultate bune, asocierea unguentului hidrofil anionic cu superprednol, sintofolin şi testosteron, iar cu adaos de Hy pentru prednison şi AHC. În general toţi hormonii scad considerabil transportul activ prin asociere cu acest gel (fig. 2).

După aplicarea *unguentelor hidrofile neionice* cu hormoni se poate constata un transport considerabil crescut la majoritatea hormonilor, faţă de baza ca atare în special în cazul prezenţei de : prednison, prednisolon, HSHC, superprednol, sintofolin, testosteron. Singurele efecte de scădere a transportului se obţin în caz de AHC, acetoxiprogesteron şi progesteron. Dacă se adiţionează Hy aceasta îmbunătăţeşte calitatea unguentelor cu : prednison, testosteron, HSHC, superprednol şi progesteron. Hy este fără efect în asociere cu sintofolin, acetoxiprogesteron, AHC şi are un efect egal cu al unguentului lipsit de Hy în cazul prednisolonului (fig. 3).



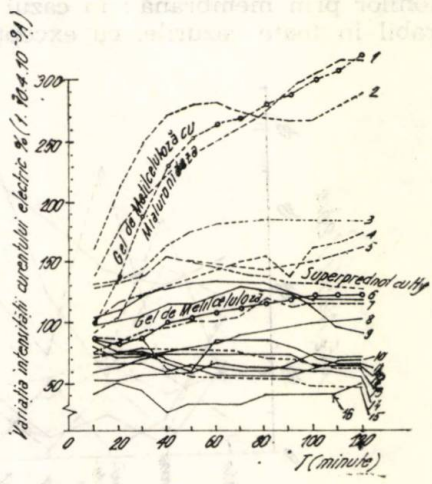


Fig. 4

Fig. 3

Fig. 3. — Dinamica transportului activ al Na^+ sub acţiunea unguentelor hidrofile neionice cu hormoni.

1. Prednison ; 2. Sintofolin cu Hy ; 3. Superprednol ; 4. Superprednol cu Hy ; 5. Prednisolon ; 6. HSHC ; 7. Prednisolon cu Hy ; 8. Sintofolin ; 9. AHC cu Hy ; 10. HSHC cu Hy ; 11. Testosteron ; 12. Acetoxiprogesteron cu Hy ; 13. Acetoxiprogesteron ; 14. Testosteron ; 15. Progesteron cu Hy ; 16. Progesteron ; 17. AHC ; 18. Prednison cu Hy.

Fig. 4. — Dinamica transportului activ al Na^+ sub acţiunea gelului de metilceluloză cu hormoni.

1. Testosteron cu Hy ; 2. Acetoxiprogesteron cu Hy ; 3. Progesteron cu Hy ; 4. Prednisolon cu Hy ; 5. AHC cu Hy ; 6. HSTH ; 7. Prednison cu Hy ; 8. Prednisolon ; 9. AHC ; 10. Testosteron ; 11. Sintofolin ; 12. Prednison ; 13. HSHC cu Hy ; 14. Superprednol ; 15. Sintofolin cu Hy ; 16. Acetoxiprogesteron.

Gelurile neionogene, prin creşterea marcată a transportului activ la majoritatea hormonilor, atrag atenţia asupra unor mecanisme de inhibare a schimburilor prin membrană, pe care nici adiţia unor enzime ca hialuronidaza nu le modifică simţitor. Efecte bune s-au remarcat doar la hormoni ca AHC, progesteron, acetoxiprogesteron iar la adaos de Hy trebuie luată în considerare influenţa pozitivă asupra gelurilor conţinînd prednison şi testosteron.

După aplicarea *gelului de metilceluloză* cu hormoni situaţia este următoarea : majoritatea asocierilor directe scad transportul activ mai ales în caz de : acetoxiprogesteron, testosteron, superprednol, sintofolin, progesteron, fără a necesita o potenţare. Nu se remarcă efectul prezenţei Hy la testosteron, progesteron, prednisolon, AHC, sintofolin, prednison, acetoxiprogesteron. Efectul Hy e pozitiv prin asocierea cu HSHC, sintofolin, prednison (fig. 4).

În concluzie, macromoleculele de tipul metilcelulozei acţionează favorabil asupra permeabilităţii cutanate în asociere cu diferiţi hormoni, fără a necesita adaosul hialuronidazei. Aceasta are efect în puţine situaţii, cum ar fi prednisonul, HSHC şi sintofolinul. În celelalte combinaţii creşte chiar transportul activ.

Sub aspect cantitativ (fig. 5, tabelul I), gelurile neionogene scad transportul activ mai accentuat decît alte geluri, la majoritatea hormonilor. De asemenea şi gelul cu metilceluloza arată o diminuare a transportului activ de ioni de sodiu la toţi hormonii, cu excepţia superprednolului. Adaosul de Hy modifică astfel sub raport cantitativ trecerea ionilor prin membrană : în cazul gelurilor cu polietilenglicoli, este favorabil în toate cazurile, cu excepţia progesteronului unde apare crescut.

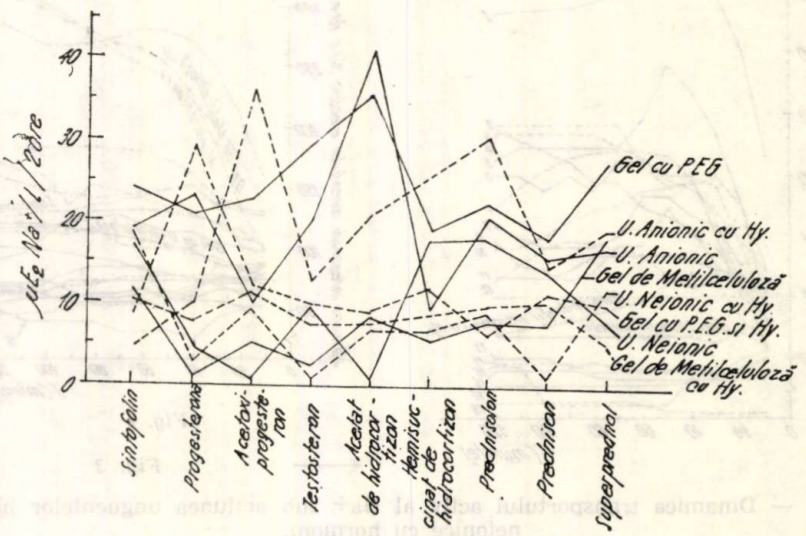


Fig. 5. — Evaluarea cantitativă (μEqNa+/l) a transportului activ al ionilor de sodiu după aplicarea unguentelor cu hormoni.

Adiţia Hy în cazul gelului cu metilceluloza nu influenţează pozitiv permeabilitatea.

Gelurile cu polietilenglicoli cresc cantitativ transportul ionilor de sodiu la toţi hormonii, în special la AHC, superprednol, sintofolin. De

Tabelul I

Evaluarea cantitativă (μEq Na^+/l) a transportului activ al ionilor de sodiu după aplicarea unguentelor cu hormoni

Hormoni	C%	μEq Na^+/1/2 ore							
		Gel de polietilenglicoli		Unguent hidrofil anionic		Unguent hidrofil neionic		Unguent cu metilceluloză	
		U	H	U	H	U	H	U	H
Sintofolin	1	24,17	9,06	19,45	4,68	17,24	19,30	11,36	9,99
Progesteron	0,20	21,24	29,50	23,50	10,04	4,70	2,90	1,18	7,61
Acetoxiprogesteron	1	23,68	12,17	9,97	36,25	0,77	9,00	5,13	11,85
Testosteron	0,5	30,12	10,43	20,65	13,10	9,80	0,90	2,60	7,38
Acetat de hidroxicortizon	1	35,91	9,24	41,74	21,90	0,86	7,80	8,56	7,26
Hemisuccinat de hidrocortizon	1	19,79	12,30	9,25	26,43	18,00	7,20	5,80	9,57
Prednisolon	1	23,75	6,70	21,44	31,23	18,35	9,70	8,50	9,68
Prednison	0,1	18,50	11,30	15,76	15,24	14,50	1,20	8,44	10,34
Superprednol	0,1	28,12	12,10	18,47	19,31	8,86	11,20	17,92	5,48

C = Concentrația în hormoni a unguentului;
U = unguent;
H = unguent cu hidaluronidază

asemenea, același efect se constată și în cazul gelurilor hidrofile ionogene la asocierea cu acetoxiprogesteron, prednisolon. Rezultate mai bune se obțin prin asocierea cu sintofolin, testosteron, prednison.

CONCLUZII

Aplicarea gelurilor cu diferite structuri influențează astfel transportul activ al ionilor de sodiu :

1. Gelurile cu polietilenglicoli se opun transferului ionilor de sodiu, în prezența următorilor hormoni : testosteron, prednison, superprednol, acetoxiprogesteron și progesteron, excepție făcînd acetatul de hidrocortizon. Adiția Hy corectează acest inconvenient.

2. Bazele hidrofile ionogene facilitează schimburile transmembranare în prezența : prednisonului, sintofolinului și testosteronului, iar cu Hy și în cazul acetatului de hidrocortizon.

3. Gelurile hidrofile neionogene cu hormoni, comparativ cu bazele ca atare, inhibă schimburile prin membrană la majoritatea substanțelor studiate, cu excepția derivaților de progesteron și hidrocortizon. În asociere cu Hy se obțin rezultate favorabile în asocierile cu prednison și testosteron.

4. Hidrogelurile pe bază de metilceluloză facilitează pasajul hormonilor. Adaosul Hy este defavorabil.

BIBLIOGRAFIE

1. BURES I., PETRAN M., ZACHER J. — Electrophysiological Methods in Biological Research, ed. a II-a, Ed. Csechoslovac Academy of Science, Praha, 1962.
2. DEMPSKI R., WURSTER D., BECKER S. — Permeability of Excised Human Keratin to Lipid Soluble Substances. II. *J. Pharm. Sci.*, 1963, *2*, 165.

3. DEMPSKI E., ROBERT, PORTNOFF B. JOEL, WASE W. ARTHUR — In vitro Release and in vivo Penetration Studies of a Topical Steroid from Nonaqueous Vehicles, *J. Pharm. Sci.*, 1969, *58*, 3, 579—582.
4. DOBRESCU D. — Eliminarea medicamentelor din organism. Practica farmaceutică, 1971, 111, 3—10.
5. GIBALDI MILO, NIGHTINGALE H. CHARLES — Use of the Overturn end Point for the Estimation of Absorption and Elimination Kinetics in Goldfish, *J. Pharm. Sci.*, 1968, *57*, 2, 226—230.
6. GOLDBERG A. H., HIGUCHI W. I. — Mechanisms of Interphase Transport. II : Theoretical Considerations and Experimental Evaluation of Interfacially Controled Transport in Solubilized Systems, *J. Pharm. Sci.*, 1969, *58*, II, 1 341—1 352.
7. HERZOG K. A., SWARBRICK J. — Drug Permeation through thin Model Membranes. II. Permeation Characteristics of a Polymeric Model Biomembrane, *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60, 393—395.
8. IONESCU STOIAN P., PETRA BAN, ANDREI I., GEORGESCU ELENA, DINCĂ DORINA, HURDUC D., SEVOPOL E., BARCARU VALENTINA — Compatibilitatea enzimelor cu agenții de suspensie și tensioactivi, *Farmacia (Buc.)*, 1973, XXI, 10, 577—585.
9. LEVY GERHARD, GUCINSKI P. SALLY — Studies on Biologic Mebrane Permeation Kinetics and Acute Toxicity of Drugs by Means of Goldfish, *Pharmacol. exp. therap.*, 1964, *146*, 1, 80—86.
10. LEVY GERHARDT, ANELLO A. JUDITH — Effect of Polysorbate Hydrolysis Products on Biologic Membrane Permeability *J. Pharm. Sci.*, 1969, *58*, 4, 494—495.
11. LAMBIN S., DESVIGNES A., LELUAN G. — Étude des phénomènes de retention des substances antiséptiques par les membranes filtrantes, *Ann. pharm. franç.*, 1972, 30, 5.
12. POPOVICI ADRIANA, MĂRGINEANU D. — Modificarea permeabilității cutanate după aplicarea preparatelor dermice. Nota I. Acțiunea unguentelor cu hidrocortizon, *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 9, 567—574.
13. POPOVICI ADRIANA, ARDELEANU VIORICA — Cercetări asupra cedării unor derivați corticosteroidici solubili din baze de unguent, *Clujul med.*, 1971, XXXXIV, 3, 661—668.
14. POPOVICI ADRIANA, CIOCĂNELEA V., ARDELEANU VIORICA — Studiul resorbției acetatului de hidrocortizon din unguente hidrofile, *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 10, 621—632.
15. POPOVICI ADRIANA — Contribuții la studiul unor noi formule de unguente de penetrație și de resorbție cu hormoni și vitamine, Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1969.
16. POPOVICI ADRIANA — Modificarea permeabilității cutanate după aplicarea preparatelor dermice. Influența hialuronidazei asupra activității unguentelor cu antibiotice, *Farmacia (Buc.)*, 1973, XXI. 8, 479—488.
17. POPOVICI ADRIANA — Modificarea permeabilității cutanate după aplicarea preparatelor dermice. Nota III. Acțiunea unguentelor cu vitamine, Vol. Congresul național farmacie, iulie 1973, București (sub tipar) *Farmacia (Buc.)*.
18. RAAB W., WINDISCH J. — The Influence of Corticosteroids on Antibacterial Activity of Surface Active Compounds, *Chemotherapy*, 1970, 15, 26—34.
19. ROSENBLUTH S. A., CRIPPS G. W. — Inhibitory Effects of Detergents in Membrane Filters, *J. Pharm. Sci.*, 1969, *58*, 4, 440—442.
20. RUCH TJ., PATTOM H., WOODBURY M., TOWE ARNOLD — Neurophysiology, ed. a II-a, Ed. W. B. Saunders Comp., Philadelphia London, 1966.
21. ȚUCHEL N., VELEA ȘT. — Contribuții la studiul hialuronidazei supusă iradierii ultrasonore, *Farmacia (Buc.)*, 1970, XVIII, 7, 393—402.
22. VELEA ȘT. — Studiu de rezonanță electronică de spin asupra formării radicalilor liberi în medicamentele iradiate. Spectrele rezonanței electronice de spin ale tilazei supuse iradierii gamma, *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 7, 385—394.

Articol intrat în redacție la 21.II.1974

Indicele de clasificare : 615.415.7:615.361.652

SUMMARY

Adriana Popovici — CHANGES IN THE PERMEABILITY OF THE SKIN AFTER THE APPLICATION OF DERMAL OINTMENTS. NOTE IV. THE ACTION OF OINTMENTS WITH HORMONES

Investigations were carried on the possibility of facillitating the passage of 9 hormones from the ointment bases through the skin, in the presence and absence of hyaluronidase. The different behaviour and selective effect of the gels applied in terms of the physicochemical structure of the hormones is shown. Hyaluronidase is efficient in gels with polyethyleneglycols and hydrophil gels, but has no effect in association with macromolecules of the methylcellulose type.

РЕЗЮМЕ

Адриана Попович — ИЗМЕНЕНИЕ КОЖНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕРМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ. СООБЩЕНИЕ IV. ДЕЙСТВИЕ МАЗЕЙ СОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНЫ.

Исследовалась возможность облегчения прохождения 9 гормонов, входящих в 4 основания мазей для кожи в присутствии и в отсутствии гиалуронидазы.

Было констатировано различное поведение и выборочное действие примененных гелей в зависимости от физико-химической структуры гормонов.

Гиалуронидазы является действенной в полиэтиленгликолиевых и гидрофильных гелях и ее действие полностью отсутствует в осчетании с макромолекулами типа метилцеллюлозы.

REFERATE

EFECTELE NEDORITE ALE MEDICAMENTELOR, **P. Lechat, G. Lagier, J. Fontagné**, Thérapie, 1976, 31, 129—145

În cursul anilor 1974—1975 au continuat publicațiile în legătură cu efectele secundare cunoscute sau înregistrate pentru prima dată ale unor medicamente.

1. *Reacții adverse cunoscute*

Procese imunitare sau alergice

— Sărurile de aur pot produce procese imunitare sau alergice ;

— Aspirina poate induce un sindrom anafilactoid.

— Fenilbutazona dă intoleranță cu poliadenopatie.

Interesări nervoase encefalice

— Hipnoticele (cloralhidrat, barbiturice) duc la diminuarea somnului, și la îngreuierea adormirii.

— Aminofilina provoacă manifestări convulsive.

— Bismutul — per os — dă encefalopatii.

— Ciclofosfamida produce uneori euforie.

Reacții sanguine

— Cloramfenicolul produce leucemie acută.

— Heparina poate induce trombocitopenie.

— Clorpromazina poate modifica procesul de coagulare normală.

— Izoniazida produce sindroame hemoragice.

Interesări cardiace

— Propranololul poate agrava boala anginoasă.

Atingeri hepatice

— Papaverina poate produce hepatită.

— Halotanul duce la creșterea transaminazelor.

— Chinidina poate induce hepatita.

— Furosemidul se metabolizează într-un toxic hepatotrop.

Pneumopatii

— Nitrofurantoina produce pneumopatie cronică obstructivă.

— Anorexigenele prelungesc acțiunea vasoconstrictivă a serotoninei la nivelul parenchimului pulmonar.

Interesări ale aparatului locomotor

— Clofibratul poate produce miopatie.

Afecțiuni cutanate și ale fanerelor

— Propranolulul a dus la alopecie.

Efecte teratogene

— Cumarinicele folosite de femeia însărcinată au determinat malformații congenitale la nou-născuți.

2. *Reacții adverse descrie prima dată*

Procese imunitare sau alergice

— Cloramfenicolul poate periclita reușita unei grefe de rinichi.

— Nitrofurantoinul poate induce lupus eritematos diseminat.

— Propranololul declanșează urticarie generalizată.

Interesări nervoase encefalice

— L-dopa induce diskinezie oro-facială, mișcări anormale, violente, ale membrelor.

— Sărurile de litiu produc dizartrie.

Reacții sanguine

— Tetraciclina poate produce deficit de acid folic și anemie megaloblastică.

— Oestrogenii produc trombocitopenii.

Afecțiuni cutanate și ale fanerelor

— Beta-blocanții dau erupții psoriadeiforme.

Atingeri hepatice

— Aspirina a produs hepatită.

Pneumopatii

— Fenitoina produce modificări funcționale respiratorii.

Interesări ale aparatului locomotor

— Antiepilepticele pot provoca miopatii.

Endocrinopatii

— L-dopa induce hipergenitalism somatic.

M. Cornescu

BIOCHIMIA ACȚIUNII HIPNOTICELOR, **M. Monnier**, Thérapie, 1976, 31, 27—42

Datorită structurii chimice a barbituricelor, efectul hipnotic se datorește liposolubilității. Acțiunea hipnotică, sedativă și miorelaxantă a nitrobenzodiazepinelor este un proces care se realizează la nivelul sinapselor. Cunoașterea mediatorilor sinoptici inhibitori a dus la o mai bună cunoaștere a modului de acțiune a hipnoticelor :

a) Ele accentuează efectul acidului gamaaminobutiric.

b) Măresc acțiunea glicinei, deplasîndu-i entagonistul de pe receptor.

Cunoașterea acțiunii hipnoticelor se va îmbunătăți cînd se vor găsi corespondențele structurilor chimice cu mediatorii sinoptici asupra cărora acționează.

Experimentarea peptidei hipnogene fiziologice delta va contribui la descifrarea legăturilor dintre hipnotice și mediatorii sinoptici.

M. Cornescu

Capacitatea de extracţie a unor solvenţi asupra imipraminei

Vasilica Antonescu

Laboratorul de chimie fizică, Facultatea de farmacie, I.M.F., Bucureşti

REZUMAT *S-a cercetat capacitatea de extracţie a solvenţilor uzuali — cloroform —, şi mai puţin uzuali — clorură de metilen, tetraclorură de carbon şi eter de petrol.*

S-a stabilit pH-ul optim de extracţie pentru fiecare solvent în parte, folosindu-se spectrofotometria în U.V. ca mijloc de determinare.

Imipraminum

Imipramina, frecvent utilizată în terapeutică, administrată sub formă de drajeuri şi infecţii, ridică uneori probleme de extracţie datorită intoxicaţiilor ce pot apare ca urmare a unei supradozări sau unor accidente.

Deosebit de grave sînt intoxicaţiile mixte, în care există o asociere cu un produs fenotiazinic, cu un blocant de monoaminooxidază, din cauza colapsului noradrenalinorezistent ce se instalează în asemenea ocazii.

În literatura cercetată, sînt prezentate metode de identificare şi dozare a imipraminei din soluţii apoase, produse biologice şi organe, dintre care amintim : creierul, ficatul, rinichii, plămînii şi inima.

Imipramina este solubilă în apă 1 : 2, în etanol 1 : 1,5 şi aproape insolubilă în cloroform.

În lucrarea de faţă ne propunem să stabilim noi solvenţi pentru extracţia imipraminei, să precizăm pH-ul optim de extracţie, utilizînd pentru dozare spectroscopia în U.V., ca metodă sensibilă şi precisă.

Pentru a putea face un studiu comparativ al solvenţilor utilizaţi frecvent şi al celor puţin utilizaţi de practică, am experimentat extracţia de cloroform, pe de o parte, şi clorură de metilen, tetraclorura de carbon şi eterul de petrol, pe de altă parte, ultimii fiind mai puţin utilizaţi.

MODUL DE LUCRU

S-a determinat spectrul de absorbţie moleculară al imipraminei, preparînd iniţial o soluţie de clorhidrat de imipramină, corespunzător unei soluţii de 10 mcg/ml imipramină bază.

Maximum caracteristic obţinut este de 250 nm.

Verificarea legii lui Beer pentru soluţiile de imipramină în concentraţie de 10 mcg/ml s-a făcut preparînd soluţii diluate în următoarele proporţii : 1 : 0 ; 1 : 2 ; 1 : 3 ; 3 : 1.

Soluţia utilizată în cadrul experimentărilor noastre a fost o soluţie apoasă de clorhidrat de imipramină, corespondent în imipramină bază 100 mcg/ml.

Soluţiile apoase iniţiale au fost aduse la pH-ul cuprinse între 6 şi 12, folosind fiole standard Merck în volume cuprinse între 250 şi 500 ml.

Soluţiile iniţiale au fost supuse citirilor spectrofotometrice, utilizîndu-se un aparat Beckman cu înregistrare automată, stabilindu-se absorbţia iniţială.

Apoi volume egale, de 20 ml soluţie şi solvent, au fost introduse în baloane de sticlă cu dop rodat.

Au fost agitate cu ajutorul unui agitator electric, timp de 15 minute la temperatura de 20°C ± 1°.

Operaţia de extracţie a fost efectuată consecutiv cu volume egale, de trei ori.

După sedimentare şi separare, faza apoasă a fost supusă unor noi citiri spectrofotometrice, avînd un martor de citire preparat în condiţii identice cu soluţiile.

În tabelul I sînt prezentate rezultatele obţinute la extracţia cu cloroform.

Tabelul I

Rezultatele extracţiei impiraminei din soluţie apoasă cu cloroform

pH	C_i	A_i	$\bar{A}$	ΔA	C_1	C_2	E%
6	0,1	0,28	0,04	0,24	0,085	0,015	15
7	0,1	0,28	0,23	0,05	0,019	0,081	81
8	0,1	0,27	0,26	0,01	0,006	0,094	94
9	0,1	0,28	0,27	0,01	0,003	0,097	97
10	0,1	0,28	0,26	0,02	0,008	0,092	92
11	0,1	0,29	0,23	0,06	0,020	0,080	80
12	0,1	0,30	0,20	0,10	0,035	0,065	65

C_i = (g°/$_{oo}$) = concentraţia imipraminei luată în lucru 0.1 g°/$_{oo}$ imipramină bază.
A_i = absorbţia iniţială a soluţiei de imipramină.
$\bar{A}$ = absorbţia medie a determinărilor pe soluţia apoasă de imipramină după extracţie.
$\Delta A = A_i - \bar{A}$.
C_1 = Concentraţia de imipramină în apă după extracţie g°/$_{oo}$.
C_2 = concentraţia de imipramină în solvent g°/$_{oo}$.
E% = extracţia de imipramină.

Din tabel se deduce că optimum de extracţie al cloroformului asupra imipraminei se produce între pH-ul 8 şi 10, cu un maxim slab diferenţiat la pH 9, ajungînd la 97 de procente.

În tabelul II sînt expuse rezultatele obţinute la extracţia cu clorură de metilen.

Din datele obţinute la utilizarea clorurei de metilen pentru extracţia imipraminei, ca solvent neobişnuit, se deduce că optimum de extracţie — 95 de procente — se realizează în mediu alcalin, la pH-uri cuprinse între 8 şi 11, atingînd un procent maxim la pH-ul 9.

Prezentăm în tabelul III rezultatele obţinute la utilizarea pentru extracţie, a tetraclorurei de carbon.

Datele obținute experimental conduc la concluzia că extracția în mediu alcalin atinge procente cuprinse între 81 și 94, fiind foarte ridicată la pH-ul 9.

Tabelul II

Rezultatele extracției imipraminei din soluția apoasă cu clorură de metilen

pH	C_i g°/₀₀	A_1	$\bar{A}$	ΔA	C_1	C_2	E%
6	0,1	0,28	0,14	0,14	0,050	0,050	50
7	0,1	0,28	0,19	0,09	0,030	0,070	70
8	0,1	0,27	0,24	0,03	0,008	0,092	92
9	0,1	0,28	0,27	0,01	0,005	0,095	95
10	0,1	0,28	0,26	0,02	0,007	0,093	93
11	0,1	0,28	0,26	0,02	0,007	0,093	93
12	0,1	0,28	0,19	0,08	0,030	0,070	70

Tabelul III

Rezultatele obținute la extracția cu tetraclorură de carbon a imipraminei din soluție apoasă

pH	C_i g°/₀₀	A_1	$\bar{A}$	ΔA	C_1	C_2	E%
6	0,1	0,27	0,07	0,20	0,024	0,076	76
7	0,1	0,27	0,04	0,23	0,014	0,086	86
8	0,1	0,27	0,03	0,24	0,012	0,088	88
9	0,1	0,27	0,02	0,25	0,006	0,094	94
10	0,1	0,27	0,03	0,24	0,012	0,088	88
11	0,1	0,27	0,05	0,22	0,019	0,081	81
12	0,1	0,27	0,11	0,16	0,037	0,063	63

Determinările efectuate cu eter de petrol sînt inserate în tabelul IV, de unde reiese că solventul încercat conduce la extracția optimă a imipraminei la pH-uri cuprinse între 7 și 12, cu un procent maxim de 90 la pH-ul 9.

DISCUȚII

Extracția mare obținută cu clorură de metilen, solvent cu un moment dipolar mai mare decît al cloroformului, asupra imipraminei se explică prin prezența în molecula imipraminei a numeroase grupări -CH pe de o parte și a două grupări -NH pe de altă parte, care se fac responsabile de marea solubilitate în clorura de metilen.

Din datele obținute experimental, se observă că imipramina este extrasă, în procente foarte apropiate, de derivați cloruraţi ai metanului,

cloroform, clorură de metilen, tetraclorură de carbon. Aceste rezultate dovedesc că solubilitatea se datorește preponderent grupărilor -CH ale imipraminei.

Eterul de petrol, ca solvent folosit la extracția imipraminei cu un procent de 90 substanță extrasă, se explică prin structura aromatică a

Tabelul IV

Rezutate obținute la extracția imipraminei cu eter de petrol din soluție apoasă

pH	C_1 g°/oo	A_1	$\bar{A}$	ΔA	C_1	C_2	E%
6	0,1	0,27	0,08	0,19	0,030	0,070	70
7	0,1	0,27	0,04	0,23	0,016	0,084	84
8	0,1	0,27	0,035	0,235	0,013	0,087	87
9	0,1	0,28	0,03	0,25	0,010	0,090	90
10	0,1	0,27	0,04	0,23	0,015	0,085	85
11	0,1	0,27	0,04	0,23	0,015	0,085	85
12	0,1	0,27	0,04	0,23	0,015	0,085	85

acesteia, care determină solubilizarea în eterul de petrol, care este, așa cum se știe, un amestec de hidrocarburi alifatice care dizolvă hidrocarburile aromatice, ce coexistă în amestec în petrolul brut.

CONCLUZII

— S-au stabilit noi solvenți pentru extracția imipraminei : clorură de metilen, tetraclorură de carbon și eter de petrol.

— S-a stabilit pH-ul optim de extracție pentru fiecare dintre solvenții experimentați.

BIBLIOGRAFIE

1. STOLMAN A. — Progress in Chemical Toxicology, vol. I și II, Academic Press, New York — Londra, 1955.
2. SCHNEIDER G. — *Z. Analyt. Chem.*, 1968, *237*, 1, 38—49.
3. GALEA V., POPA L. — *Farmacia (Buc.)*, 1969, 4, 209—215.
4. GALEA V. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, 2, 89—93.
5. IOANID N. — Toxicologie, Ed. didactică și pedagogică, București, 1965.
6. MAZZUCHELLI I. — *Boll. Chim. farm.*, 1962, 101, 633—636.
7. GALEA V., POPA LIDIA, POPA L., TAMOȘ RODICA — *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 665—670.

Articol intrat în redacție la 15.VI.1976

Indicele de clasificare : 615.782 IMIPRAMINĂ

SUMMARY

Vasilica Antonescu — THE EXTRACTION CAPACITY OF SOME SOLVENTS ON IMIPRAMINE

The extraction capacity of some current — chloroform — and less usual solvents — methylene chloride, carbon tetrachloride and petroleum ether — was determined.

The optimal pH for extraction was established for each solvent by spectrophotometry in ultraviolet light.

Contribuţii la dozarea ionului Cu^{2+}. O nouă metodă absorbţiometrică folosind ca reactiv esterul monoetilic al acidului α-propilamino-o-hidroxibenzilfosfonic. IV

Gh. Zuchi, Gh. Morait

Laboratorul de chimie analitică, Facultatea de farmacie, Bucureşti.

Descoperirea compuşilor organici cu fosfor în organismele vii a determinat în ultimul timp o dezvoltare considerabilă a cercetărilor în această clasă de substanţe (1). Unii acizi aminofosfonici sînt utilizaţi atît de animalele marine inferioare (2), cît şi de ţesuturile unor mamifere (3, 4).

S-au pus în evidenţă proprietăţi terapeutice la diferiţi compuşi organofosfonici (5—7), acidul α-aminobenzil-α, α-difosfonic avînd o acţiune antistafilococică marcantă (8), iar proprietăţile lor complexante au fost utilizate în intoxicaţiile cu beriliu (9).

Rolul derivaţilor fosfonici a crescut odată cu folosirea lor ca agenţi de complexare a ionilor, cînd prin sintetizarea unor derivaţi aminofosfonici, pornind de la etilendiamină (10—14) sau cu structuri diferite (15—19), se obţin reactivi chelatizanţi pentru ionii Mg^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Fe^{2+} (20—24).

Dată fiind importanţa acestor compuşi, am luat în studiu prepararea unor noi derivaţi aminoalchilfosfonici sub formă de esteri acizi (25) şi cercetarea capacităţii de complexare a diferiţi ioni metalici.

În această lucrare se prezintă rezultatele obţinute cu esterul acidului PAHBF la determinarea ionului Cu^{2+}. Acest reactiv formează un complex solubil cu Cu^{2+} de culoare verde-intensă, pH = 5,35. Această proprietate am folosit-o la stabilirea unei noi metode de dozare absorbţiometrică a acestui ion, raportul de combinare fiind de 1 : 1.

Reactivi. Soluţie de reactiv de concentraţie 5.10^{-2} m preparată în apă bidistilată.

Soluţie de acetat cupric $Cu(CH_3\text{-}COO)_2 \cdot H_2O$ (G.M. 199,6) în concentraţii $2{,}5 \cdot 10^{-2}$ m şi $5 \cdot 10^{-2}$ m, preparate în apă bidistilată.

VARIAŢIA ABSORBŢIEI ÎN FUNCŢIE DE LUNGIMEA DE UNDĂ

Pentru determinarea lungimii de undă la care absorbanţa este maximă, soluţia se prepară în felul următor : la 2 ml soluţie de reactiv $5 \cdot 10^{-2}$ m se adaugă 2 ml soluţie de acetat cupric $5 \cdot 10^{-2}$ m şi 2 ml apă bidistilată ; pH-ul este de 5,35. Din spectogramă se constată că complexul prezintă două absorbanţe maxime : la 410 nm şi 760 nm

(fig. 1). Citirile s-au efectuat la un spectofotometru Spekord UV-VIS cu înregistrare automată, în cuve de 1 cm şi viteza 1x.

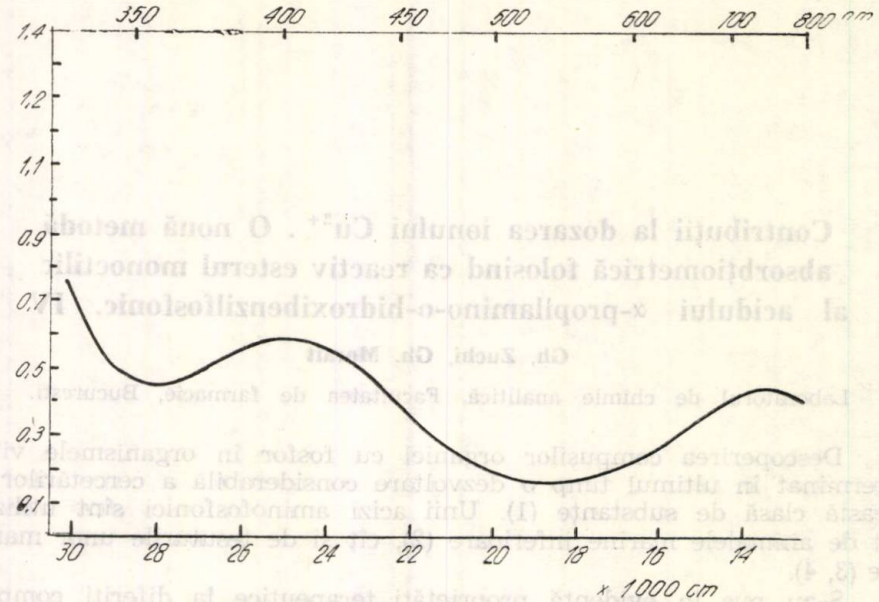


Fig. 1. — Complexul PAHBF — Cu^{2+}. Variaţia absorbanţei în funcţie de lungimea de undă.

VARIAŢIA ABSORBANŢEI ÎN FUNCŢIE DE TIMP

Complexul, preparat în condiţiile de mai sus, rămîne stabil în intervalul de timp cuprins între 5 şi 65 minute. Citirile s-au făcut din cinci în cinci minute, în cuve de un centimetru şi la acelaşi aparat (fig. 2).

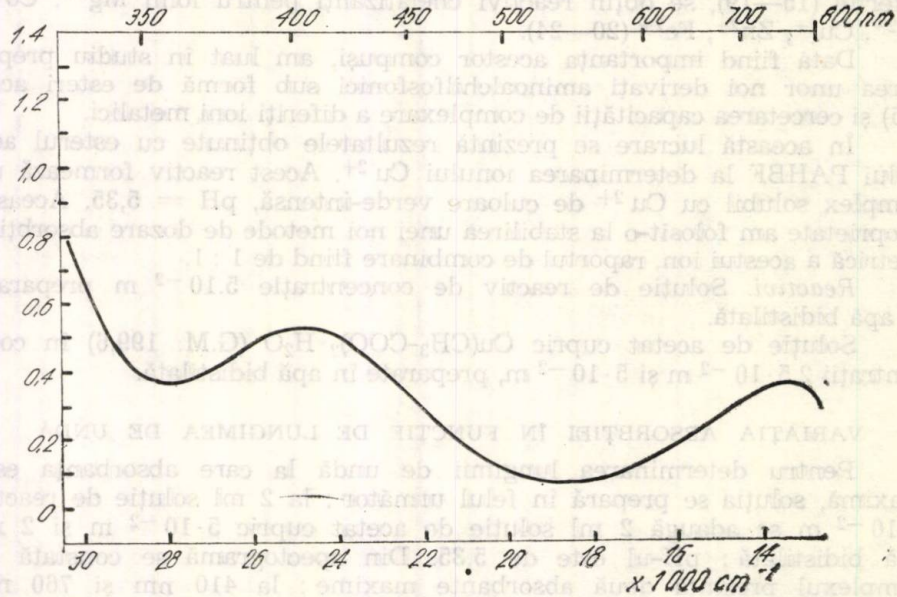


Fig. 2. — Complexul PAHBF — Cu^{2+}. Variaţia absorbanţei în funcţie de timp (5—65').

VARIAȚIA ABSORBANȚEI ÎN FUNCȚIE DE pH

Întrucît în literatura de specialitate se menționează importanța mediului de reacție în comportarea acestor complecși, am urmărit stabilitatea coloratiei complexului în funcție de pH, aceste valori fiind determinate de un pH-metru Radelkis-RPU. Se constată că pH optim este de 5,35, la alte valori producîndu-se modificări vizibile (fig. 3, 4).

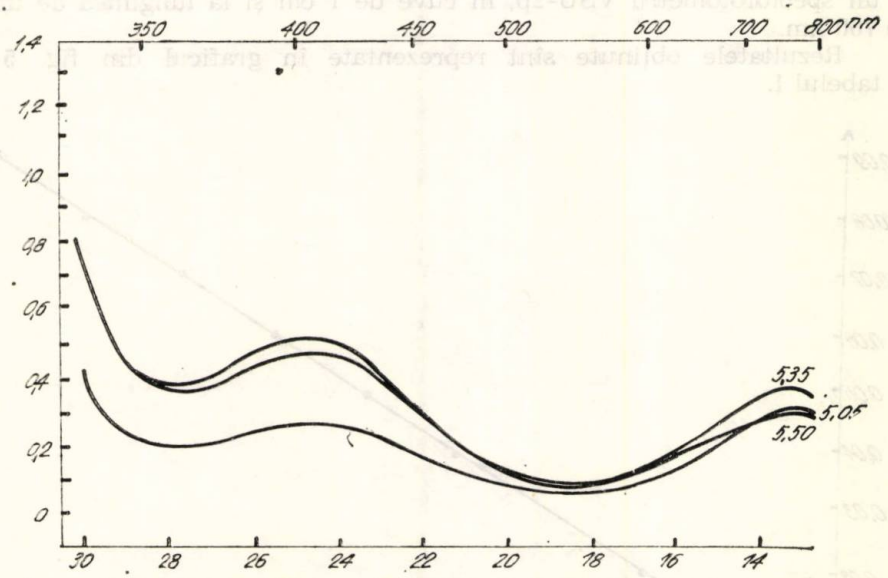


Fig. 3. — Complexul PAHBF — Cu^{2+}. Variația absorbanței în funcție de pH.

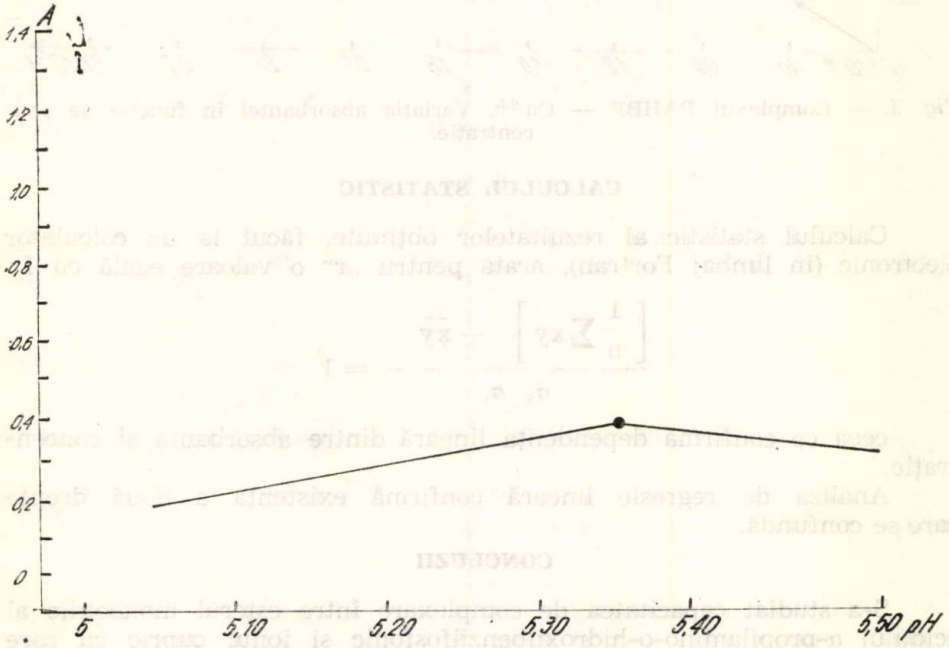


Fig. 4. — Complexul PAHBF — Cu^{2+}. Graficul absorbanței în funcție de pH.

STUDIUL VARIAȚIEI ABSORBANȚEI ÎN FUNCȚIE DE CONCENTRAȚIE

În baloane cotate de 25 ml se pipetează din soluția de acetat cupric, de concentrație $2{,}5 \cdot 10^{-2}$ m, volume cuprinse între 0,5 și 5,0 ml, se adaugă 1 ml soluție de reactiv $5 \cdot 10^{-2}$ m și se completează cu apă bidistilată la semn, după ce pH a fost controlat. Determinările s-au efectuat la un spectofotometru VSU-2p, în cuve de 1 cm și la lungimea de undă de 760 nm.

Rezultatele obținute sînt reprezentate în graficul din fig. 5 și în tabelul I.

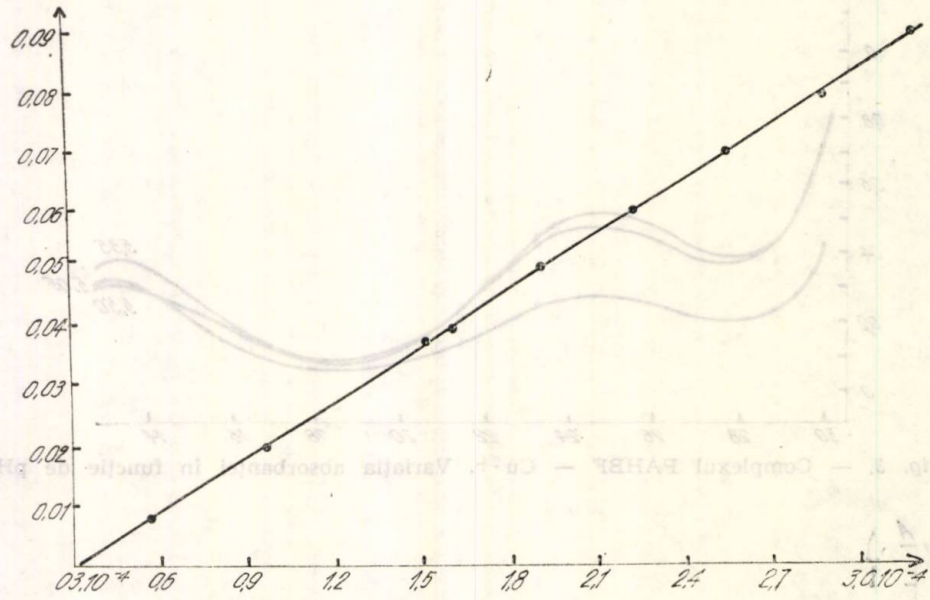


Fig. 5. — Complexul PAHBF — Cu^{2+}. Variația absorbanței în funcție de concentrație.

CALCULUL STATISTIC

Calculul statistic al rezultatelor obținute, făcut la un calculator electronic (în limbaj Fortran), arată pentru „r" o valoare egală cu I:

$$\frac{\left[\frac{1}{n}\sum xy\right] - \bar{x}\bar{y}}{\sigma_x \ \sigma_y} = 1$$

ceea ce confirmă dependența lineară dintre absorbanță și concentrație.

Analiza de regresie lineară confirmă existența a două drepte care se confundă.

CONCLUZII

S-a studiat capacitatea de complexare între esterul monoetilic al acidului α-propilamino-o-hidroxilbenzilfosfonic și ionul cupric cu care formează un complex solubil de culoare verde, la pH = 5,35.

Tabelul I

Complexul PAHBF/Cu^{+2}. Calculul statistic

Nr. crt.	X	X^2	Y	Y^2	XY	(X + Y)	$(X + Y)^2$
1	0,03180	0,0010112	0,002	0,000004	0,0000636	0,033800	0,0011424
2	0,06360	0,0040450	0,010	0,000100	0,0006360	0,073600	0,0054170
3	0,09540	0,0091012	0,020	0 000400	0,0019080	0,115400	0,0133172
4	0,12720	0,0161798	0,030	0,000900	0,0038160	0,157200	0,0247118
5	0,15900	0,0252810	0,040	0,001600	0,0063600	0,199000	0,0396010
6	0,19080	0,0364046	0,050	0,002500	0,0095400	0,240800	0,0579846
7	0,22260	0,0495508	0,060	0,003600	0,0135560	0,282600	0,0798628
8	0,25440	0,0647194	0,070	0,004900	0,0178080	0,324400	0,1052354
9	0,28620	0,0819104	0,080	0,006400	0,0228960	0,366200	0,1341024
10	0,31800	0,1011240	0,090	0,008100	0,0286200	0,408000	0,1664640
	1,74900	0,3893274	0,452	0,028504	0,1050036	2,201000	0,6278386

$10\bar{X} = 0{,}17490$ $\bar{Y} = 0{,}0452$ SIGMA X = 0,09134 SIGMA Y = 0,02841 R = 1,00 Tg. ALFA = 0,00

$\bar{X} = 3{,}21403\ y + 0{,}02963$ $m_1 = 0{,}3109$

$\bar{Y} = 0{,}31103\ x - 0{,}00920$ $m_2 = 0{,}3109$

Verificare

Suma de $(X + Y)^2 = 0{,}627838600000$

Suma de $X^2 = 0{,}389327400000$

Suma de $Y^2 = 0{,}028504000000$

Suma de 2 (XY) $= 0{,}210007200000$

$0{,}627838600000$

Complexul format prezintă absorbanţe caracteristice la 410 şi 760 nm şi stabilitate în timp pînă la 60 de minute.

Folosind această reacţie de complexare, s-a stabilit o nouă metodă spectofotometrică de determinare a ionului Cu^{2+}.

Metoda permite dozarea unor cantităţi de ordinul 0,031—0,31 g/ml.

Calculul statistic confirmă că legea Lambert-Beer este verificată pentru domeniul de concentraţie menţionat.

BIBLIOGRAFIE

1. HORIGUCHI M., KANDATSU M. — *Nature*, 1959, 184, 901—902.
2. LE POGAM J., JENSEN H., NEUZIL E., GARRIGOU-LAGRANGE C. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1973, 12, 3 389—3 393.
3. SCHIMIZU H., KAKIMITO M., NAKAJIMA T., KANAZAWA A., SAND J. — *Nature*, 1965, 207, 1 197.
4. ALHADEFF J. A., DAVES G. D. JR. — *Biochemistry*, 1970, 9, 4 867.
5. KAGAN F., BIRKENMEYER R. D., STRUBE R. E. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1959, 81, 3 026—3 031.
6. FRANCIS M. D. — *Brevet R.F.G.*, 1 910 489, 1969 ; C.A. (N.Y.), 1970, 72, 15 753 h.
7. FRANCIS M. D. — *Brevet R.F.G.*, 1 813 659, 1969 ; C.A. (N.Y.), 1969, 71, 89 997 k.
8. NOESSLER H. G., SCHNEGELBERGER H., BELLINGER H. — *Brevet R.F.G.*, 1 284 041, 1968 ; C.A. (N.Y.), 1970, 72, 624 608 s.
9. ARHIPOVA O. G., KOCHETKOVA I. A., RUDOMINO M. U., MEDVED T. YA., KABACINIK M. I. — *Dokl. Akad. Nauk SSSR, Atd. Biokh.*, 1964, 158. 1 235—7 ; C.A. (N.Y.), 1965, 62, 3 309 c.

10. ZHADANOV B. V., DYATLOVA N. M. — *Zh. Fiz. Khim.*, 1969, *43*, 3, 744—47 ; C.A. (N.Y.), 1969, 71, 29 942 k.

11. RAJAN K. A., MURAFE J., MARTEL A. E. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1969, 91, 4 408—4 412.

12. UHLING E., ACHILLES W. — *Zbl. Prakt. Chem.*, 1969, 311, 529—38.

13. LIGGET S. J., LIBBY R. A. — *Talanta*, 1970, 17, 1 135—1 140.

14. ORLOVA C. P., ASTAKOV K. V., JIRKOVA J. M. — *Zbl. Fiz. Khim.*, 1969, 43, 2 384.

15. KARAYANIS M. M., OWENS C. şi colab. — *J. inorg. nucl. Chem.*, 1969, 31, 2 059.

16. GIESBRECT E., MELARDI E. B. — *An. Acad. nac. Farm. (Rio de J.)*, 1969, *41*, 1, 55—8 ; C.A. (N.Y.), 1969, 71, 66 826 w.

17. NEDDEN P. — *Frankfurt Z. Anal. Chem.*, 1969, 247, 236—238.

18. GIRON-FOREST D. — Teză de doctorat, Lyon, 1970.

19. GIRON-FOREST D., THOMAS G. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1972, 206.

20. SCHWARTZENBACH G., ACKERMAN H., RUCKSTUHL P. — *Helv. chim. Acta*, 1949, 32, 1 175—1 186.

Articol intrat în redacţie la 7.VI.1976

Indicele de clasificare : 615.731.3

Petasites kablikianus Tausch şi P. albus (L) Cercetări farmacologice

Aura Cicotti

Disciplina de farmacodinamie, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *Autoarea a cercetat efectul asupra tensiunii arteriale la cîine şi interrelaţiile cu mediatorii chimici vegetativi, ale unor extracte obţinute din părţile subterane ale speciilor* P. kablikianus Tausch. *şi* P. Albus *(L) comparativ cu* P. Hybridus *(L).*

De asemenea a cercetat toxicitatea acută, precum şi acţiunea asupra comportamentului general la şoarece, ale aceloraşi extracte.

Extractele de Petasites *testate, la doza de 20 mg/kilocorp, i.v., au produs o scădere mică (5—10 mmHg) a tensiunii arteriale. Nu au determinat modificări asupra efectelor tensionale ale agenţilor vegetativotropi, iar hipotensiunea mică produsă de ele a persistat după blocantele vegetative testate.*

Cu doze pînă la 5 g/kilocorp (oral) şi 0,500 g/kilocorp (i.p.) nu s-a atins doza letală minimă. Comportamentul general al şoarecelui nu a fost modificat.

Blocarea sistemului nervos autonom

Cîine	*Toxicitate*
Tensiune arterială	*Comportament*
Şoarece	*Blocarea sistemului nervos autonom*

Rezultatele cercetărilor efectuate de diferiţi autori cu preparate obţinute din specia *Petasites hybridus* (L), asupra tensiunii arteriale la diverse specii animale nu sînt în perfectă concordanţă (1, 2, 4).

Noi am testat efectul unor extracte obţinute din părţile subterane ale speciilor *P. kablikianus Tausch.* şi *P. albus* (L), asupra tensiunii arteriale la cîine şi interrelaţiile cu mediatorii chimici vegetativi, comparativ cu *P. hybridus* (L).

Am cercetat şi toxicitatea acută a acestor extracte, precum şi acţiunea comportamentului general la şoarece.

METODE

1. *Efectele asupra tensiunii arteriale şi respiraţiei la cîine.* Am lucrat pe cîini de ambele sexe, narcotizaţi cu cloraloză. Tensiunea arterială de la nivelul arterei carotide comune a fost înscrisă pe un kimograf, cu ajutorul unui manometru de tip Ludwig, după tehnica pe cale sîngerîndă (3). Extractele de *Petasites* au fost administrate intravenos,

în doze de 5, 10, 20 mg/kilocorp, sub formă de soluţie 5% în propilen glicol. Înaintea fiecărei doze de extract, a fost testată acţiunea aceluiaşi volum de propilen glicol.

2. *Interrelaţiile cu mediatorii chimici vegetativi.* Cîinii au fost pregătiţi pentru experienţă, aşa cum s-a descris la pct. 1.

Pe o serie de cîini am experimentat testele cardiovasculare descrise de Nieschulz (5). După administrarea extractului de *Petasites*, testele au fost repetate. Grupul de teste indicat de Nieschulz constă în :

1) stimularea electrică a vagului 2 sec. ;
2) injectarea i.v. de acetilcolină 1—10 mcg/kilocorp ;
3) închiderea ambelor carotide 4 sec. ;
4) injectarea i.v. de noradrenalină 1—10 mcg/kilocorp.

La aceste teste, am mai adăugat :

5) injectarea de izoprenalină ;
6) injectarea de nicotină 1—10 mcg/kilocorp ;
7) injectarea de histamină 1—10 mcg/kilocorp.

Pe o altă serie de cîini, am cercetat interacţiunile cu blocantele vegetative. Extractul de *Petasites* a fost administrat înainte şi după blocarea ganglionilor vegetativi prin hexametoniu 2 mg/kilocorp, a receptorilor M-colinergici cu atropină 3 mg/kilocorp, a celor α-adrenergici cu yohimbină 2 mg/kilocorp şi a celor β-adrenergici cu propranolol 1 mg/kilocorp.

3. *Acţiunea asupra comportamentului general şi toxicitatea acută la şoarece.* Am experimentat pe şoareci albi, cu greutatea de 18—22 g, ţinuţi la post 24 de ore. Dozele testate au fost de 0,100 g, 0,500 g, 1,000 g, 2,500 g, 5,000 g/kilocorp (oral) şi 0,100 g, 0,250 g, 0,500 g/kilocorp (intraperitoneal). Extractele fiind insolubile în apă, am preparat soluţii de 20% în ulei de floarea soarelui şi suspensii de 20% în apă (cu 2% gumă arabică), pentru administrare orală, şi soluţii de 4% în propilen glicol, pentru injectare intraperitoneal.

După administrare, am urmărit atent, timp de 3 ore, comportamentul general al animalelor. La 6 ore de la administrare li s-a dat mîncare. Letalitatea a fost urmărită timp de 3 zile.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. *Efectele asupra tensiunii arteriale la cîine.* Extractele de *Petasites*, la dozele de 5 şi 10 mg/kilocorp, nu au modificat tensiunea arterială. La 20 mg/kilocorp au produs o scădere mică (5—10 mm Hg) a tensiunii arteriale. Efectul a fost mai evident la extractul din *P. hybridus.*

2. *Interrelaţiile cu mediatorii chimici vegetativi.* Extractele de *Petasites* nu au determinat modificări asupra efectelor tensionale ale agenţilor vegetativotropi, iar hipotensiunea mică produsă de ele a persistat după toate blocantele vegetative testate.

Aceste rezultate, precum şi efectul hipotensiv neînsemnat pledează pentru mecanismul de acţiune de tip musculotrop al extractelor de *Petasites* preparate de noi.

3. *Acţiunea asupra comportamentului general şi toxicitatea acută la şoarece.* Nu am observat nici o modificare de comportament general la şoarecii trataţi cu extracte de *Petasites*. Activitatea motorie, răspunsul la stimuli externi şi reflexele superficiale au fost normale. Lăsaţi liniştiţi, şoarecii nu au dat impresie de somnolenţă.

Letalitatea a fost de 0% la toate loturile, atît la administrare orală, cît şi parenteral (intraperitoneal).

Doza cea mai mare de extract de *Petasites*, testată de noi pentru calea de administrare orală, a fost de 5 g/kilocorp (350 g/70 kilocorp). Această doză corespunde la 250 g plantă uscată/kilocorp (17,5 kg plantă uscată/70 kilocorp).

Întrucît cu dozele exagerat de mari administrate atît pe cale orală, cît şi intraperitoneal nu am atins doza-prag a letalităţii, putem conchide că toxicitatea acută a extractelor de *Petasites* preparate de noi este extrem de scăzută, valorile DL_{50} fiind evident mult peste 5 g extract/kilocorp (oral) şi 0,500 g extract/kilocorp (i.p.).

BIBLIOGRAFIE

1. BECCARI E. — Pharmakologische Studien Über einem Petasites Wirkstoff, Turin, 1956.
2. CREMA A., MILANI G., ROVATI L. — *Il Farmaco*, 1957, 12, 726.
3. DOBRESCU D. — Lucrări practice de farmacodinamie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1967, p. 39.
4. SANTINI L. — *Minerva Med.*, 1953, 44, 633.
5. TURNER R. A. — Screening methods in pharmacology, vol. I, Academic Press, New York, London, 1965, p. 55.

Articol intrat în redacţie la 8.IV.1975

Indicele de clasificare : 616.12—008.33—092.9

SUMMARY

Aura Cicotti — *PETASITES KABLIKIANUS* TAUSCH AND *PETASITES ALBUS* (L). PHARMACOLOGIC INVESTIGATIONS

The present study had in view the effect upon the arterial pressure of the dog and the relationship with vegetative chemical mediators of extracts obtained from the underground part of the P. kablikianus Tausch and P. albus (L) species, comparaed to P. hybridus (L).

The acute toxicity of these extracts for the mouse and their influence upon the animal's general behaviour were likewise tested.

Petasites extracts in doses of 20 mg/kg body weight, administered by intravenous route, slightly lowered (5—10 mmHg) the blood pressure. The extracts did not modify the effects upon the pressure of vegetativotropic agents ; the low hypotension produced persisted after the vegetative blocking agents applied.

The minimal lethal dose was not reached with doses up to 5 g/kg body weight (oral) and 0.500 g/kg body weight (intraperitoneal). The general behaviour of the animals was not modified.

РЕЗЮМЕ

Аура Чикотти — PETASITES KABLIKIANUS TAUSCH и P. ALBUS (L). ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Автор исследовала действие на артериальное давление собаки и на взаимоотношения с вегетативными химическими медиаторами со стороны экстрактов, полученных из подпочвенных частей растений P. kablikianus Tausch и P. Albus по сравнению с P. hybridus (L).

Исследовалась также острая токсичность, а также и действие на общее поведение мышей, оказываемое этими же вытяжками.

Вытяжки тестированных Petasitas в дозе 20 мг/кг веса тела, вводимые внутривенно, вызывали небольшое снижение артериального давления (5—10 мм рт. ст.). Эти вытяжки не вызывали изменения значений артериального давления—вегетативотропных препаратов, а сниженное давление ими вызываемое сохранялось также и после применения тестируемых вегетативных блокирующих препаратов.

Применяя перорально дозы до 5 г/кг веса тела и 0,5 г/кг веса тела подкожно, не было получено минимальной летальной дозы: общее поведение подопытных мышей не изменялось.

REFERAT

COMPRIMATE EFERVESCENTE, J. M. Aiache, Pharm. Acta Helv., 1974, 49, 5/6, 169–178

Investiţiile din ultimul timp au dovedit că aceste comprimate au avut un succes foarte mare în rîndul pacienţilor. Pentru aceasta, s-a pus problema formulării, fabricării, conservării şi absorbţiei acestor comprimate.

Pentru a stabili formula unui comprimat efervescent trebuie să se aleagă principiul activ şi în funcţie de aceasta se stabileşte amestecul generator de gaz, lubrifianţii, coloranţii, aromatizanţii şi edulcoranţii. Au dat rezultate foarte bune comprimatele efervescente cu aspirină, vitamina C (singură sau combinată cu aspirina), glicuronamida, paracetamol, cafeina, bromura de sodiu şi potasiu, săruri de calciu (carbonat, gluconolactat, glucoheptonat).

Efervescenţa este produsă fie de oxigen, care este mai puţin folosit, fie de bioxid de carbon, care se obţine prin acţiunea unui acid organic, farmacologic inactiv, cu un carbonat alcalin sau alcalino-pămîntos, reacţia efectuîndu-se după imersia comprimatului în apă.

Cel mai frecvent se utilizează acidul citric anhidru sau monohidrat, care este foarte solubil în apă şi agreabil la gust. În ţările anglo-saxone se preferă acidul tartric. S-a mai preconizat şi acidul adipic, acidul malic, acidul alginic, acidul fumaric.

Carbonaţii utilizaţi sînt: carbonatul acid de litiu, carbonatul mono- şi disodic, carbonatul monopotasic, carbonatul de calciu şi carbonatul de magneziu.

Ca lianţi s-a folosit: zaharoza, lactoza, glucoza, sorbitolul, manitolul, zeina etc. Amidonul, talcul, stearatul de magneziu şi materiile grase au fost folosite ca lubrifianţi.

Ca edulcoranţi, cei mai frecvent folosit este zaharinatul de sodiu. Cînd au fost necesare cantităţi importante de aromă s-au folosit şi sucuri de fructe.

Fabricarea acestor comprimate se realizează fie după granulare umedă sau uscată, fie prin comprimarea directă.

Pentru procedeul de granulare umedă se propun mai multe variante: granularea prin lichide neapoase sau uşor apoase; granularea umedă separat pentru acid şi separat pentru bază; granularea globală în pat fluidizat; calcinarea şi uscarea granulelor.

Actualmente se tinde către procedee de comprimare directă, care sînt mult mai uşor de realizat. Comprimarea se face în ateliere cu atmosferă uscată, utilizînd maşini rotative dotate cu ponsoane şi matriţe mari.

Comprimatele efervescente se păstrează în locuri uscate, în flacoane şi tuburi metalice cu dopuri etanş şi în capsule deshidratante.

În general, aceste comprimate se absorb foarte rapid.

Autorul prezintă cîteva grafice şi formule privind compoziţia şi modul de absorbţie al acestor comprimate, precum şi rezultatele experimentale obţinute pe diferite animale.

Metavanadatul, reactiv de precipitare a fenotiazinelor

Florica Dima, Maria Stan, Camelia Ghimicescu

Disciplinele de chimie fizică şi de controlul medicamentelor,
Facultatea de farmacie, Iaşi

REZUMAT *Pe baza reacţiei de precipitare dintre derivaţii fenotiazinici şi metavanadat, în domeniul de pH care conferă stabilitate maximă acestui anion (pH 7), s-au elaborat noi metode de determinare conductometrică, turbidimetrică şi gravimetrică a fenotiazinelor.*

S-a stabilit raportul de combinare prin metoda conductometrică şi turbidimetrică, dîndu-se totodată şi ecuaţia reacţiei, nemaiîntîlnită în datele din literatură.

Phenothiazinum

Din literatura de specialitate referitoare la fenotiazine reiese că ele pot fi precipitate cu anioni organici şi anorganici, fapt care a dus la elaborarea unor metode de determinare gravimetrică, potenţiometrică, conductometrică etc. a acestora (1, 2, 3, 4).

Pe de altă parte, din chimia vanadiului se ştie că anionii vanadiului pentavalent precipită şi ei o serie de baze organice, precipitatul conţinînd baza şi anionul vanadic cel mai stabil în condiţiile de lucru : orto-, piro-, meta- sau polivanadat.

Propriile noastre observaţii au arătat că la tratarea soluţiilor de fenotiazină de pH $\approx$ 7, cu metavanadat (de sodiu sau amoniu) se obţine un produs greu solubil, de culoare albă, cantitatea de precipitat fiind direct proporţională cu cantitatea de fenotiazină conţinută. Acest fapt ne-a determinat să abordăm studiul reacţiei dintre fenotiazine şi metavanadat la pH aproximativ 7, domeniu de stabilitate maximă a anionului metavanadic, cînd este deci posibilă precipitarea fenotiazinei prin anionul metavanadic. Are loc de fapt o reacţie de schimb anionic, anionul care conferă solubilitate fenotiazinei fiind înlocuit cu anionul metavanadic (observaţiile noastre date mai jos, ca şi unele date din literatură, confirmă reacţia) :

$$PhH^+Cl^- + Na^+ + VO_3^- \longrightarrow PhHVO_3 + Na^+ + Cl^- \qquad (1)$$

(Ph = derivat de fenotiazină care în soluţia apoasă de pH $\approx$ 7 se găseşte sub forma ionului PhH^+).

Reacţia s-a studiat în scopul elaborării unor metode de determinare cantitativă a fenotiazinelor.

Mai întîi, s-a determinat raportul de combinare, apelîndu-se la metoda conductometrică şi la metoda turbidimetrică.

În metoda conductometrică, s-a urmărit cu un conductometru Radelkis, Typ OK 102/1 variația conductibilității unor soluții de fenotiazină de molaritate binecunoscută (0,01 m) la precipitarea acestora cu $NaVO_3$ 0,02 m. Rezultatele s-au înscris în graficele din fig. 1 a și 1 b (20 ml clorpromazină clorhidrat 0,01 m + 50 ml H_2O, în absența

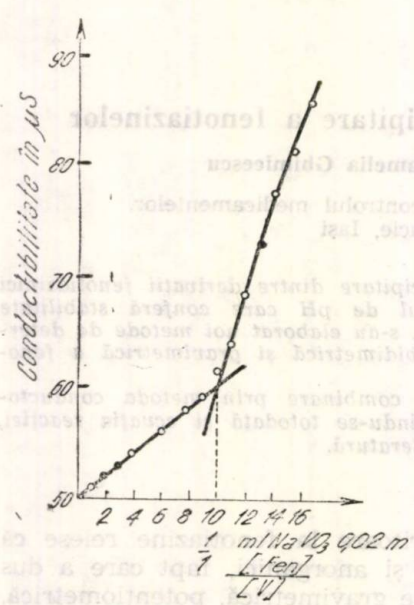


Fig. 1. b — Raportul de combinare în titrarea conductometrică a clorpromazinei cu $NaVO_3$, în prezența KCl.

Fig. 1. a — Raportul de combinare în titrarea conductometrică a clorpromazinei cu $NaVO_3$, în absența KCl.

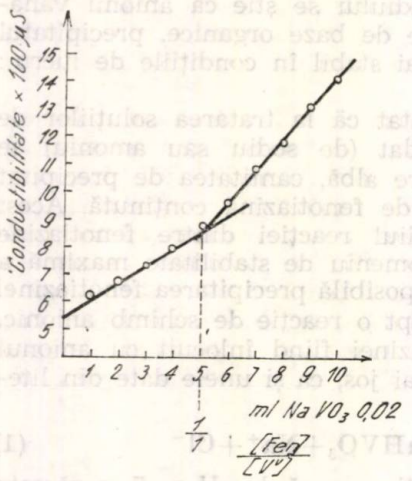


Fig. 2. — Raportul de combinare în titrarea conductometrică a romerganului cu $NaVO_3$.

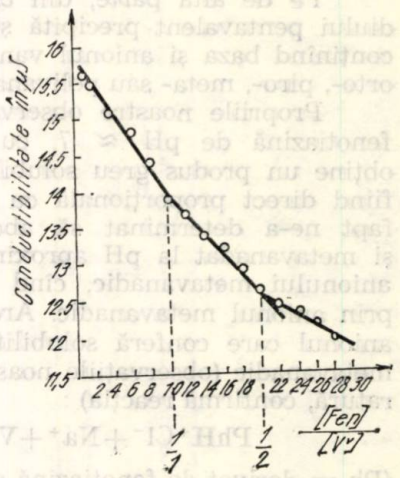


Fig. 3. — Raportul de combinare în titrarea conductometrică a emetiralului cu $NaVO_3$.

KCl— a- și în prezența KCl— b), figura 2 (10 ml romergan clorhidrat 0,01 m + 50 ml H_2O) și figura 3 (20 ml emetiral maleat 0,01 m — dizolvat în HCl și pH-ul ajustat la $\approx$ 7 + 50 ml H_2O).

În metoda turbidimetrică, raportul de combinare s-a determinat prin metoda seriilor izomolare (0,02 m) ; în cadrul volumului de 1 ml, soluţiile au fost lăsate să reacţioneze timp de 10 minute şi în momentul citirii extincţiei la FEK-56II (cuva 0,2 cm), s-au adăugat încă 9 ml apă. Rezultatele sînt redate în figura 4 (clorpromazină, romergan, emetiral).

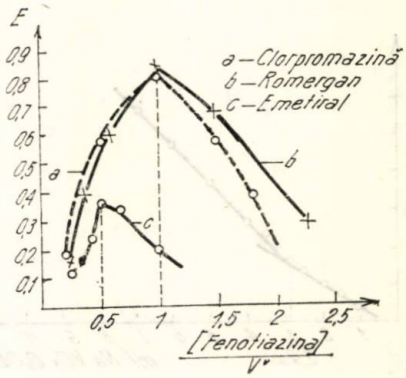


Fig. 4. — Raportul de combinare a fenotiazinelor cu $NaVO_3$, prin metoda turbidimetrică.

Din aceste grafice se constată că în cazul fenotiazinelor monobazice (romergan, clorpromazină etc.), se observă o variaţie bruscă a conductibilităţii (fig. 1 a şi b, fig. 2) sau un maxim de extincţie (turbiditate) (fig. 4) la un raport molar (fenotiazină : metavanadat) = (1 : 1), fiecărei grupări aminice protonate corespunzîndu-i un anion VO_3 (vezi reacţia 1) ; în cazul fenotiazinelor bibazice (emetiral), se obţin două variaţii bruşte de conductibilitate (fig. 3), una la un raport (Fenotiazină : metavanadat) = (1 : 1), iar a doua la (1 : 2), cînd produşii de reacţie s-ar putea formula deci $PhH_2(VO_3)^+Cl^-$ (produs intermediar), respectiv $PhH_2(VO_3)_2$ (produs final) ; raportul de combinare din produsul final este confirmat şi de valoarea maximă a turbidităţii (extincţiei).

Alura curbelor de titrare conductometrică nu influenţează echivalenţa : curbele din figurile 1 a şi 2 au alură ascendentă, ele obţinîndu-se pe soluţii de clorhidrat de fenotiazină, fără nici un fel de adaus de electrolit străin ; în acest caz, pe de-o parte, precipitatul are o oarecare solubilitate, iar pe de altă parte, aportul ionului Na^+ (introdus ca $NaVO_3$) la conductibilitatea totală a sistemului este sesizabil, conductibilitatea creşte (tăria ionică mică). Curba din figura 3 are alură descendentă, pentru că ea s-a obţinut (aşa cum s-a arătat) pe o soluţie provenită din emetiral maleat, dizolvat în exces de HCl şi ajustată la pH $\approx$ 7 cu $KHCO_3$, cînd în soluţie, faţă de ionii fenotiazinici, avem un mare exces de ioni K^+ şi Cl^- (în special) (tărie ionică mare) ; în acest caz, pe de-o parte, solubilitatea precipitatului este micşorată, iar pe de altă parte, pe măsură ce se formează precipitat în acest mediu, concentrat în ioni, ionii se absorb pe precipitat, aportul ionilor Na^+ nu se mai sesizează, conductibilitatea va scădea. Schimbarea alurei curbei de titrare sub acţiunea unui exces mare de ioni s-a verificat titrîndu-se soluţia de clorpromazină în absenţa KCl (tărie ionică mică) (fig. 1 a), şi în prezenţa unui adaus mare de KCl (tărie ionică $\approx$ egală cu o soluţie de emetiral) (fig. 1 b) ; se observă că în figura 1 b, are loc „inversarea" curbei de titrare, echivalenţa nefiind influenţată.

Curbele de titrare conductometrică fiind reproductibile şi obţinute, evident, pe cantităţi cunoscute de derivat fenotiazinic, ne indică şi faptul că reacţia derivat fenotiazinic — metavanadat este cantitativă şi deci reacţia poate sta la baza unei *metode de determinare conductometrică* a acestora : se ia o cantitate de soluţie conţinînd 15—20 mg derivat fenotiazinic, se controlează pH-ul să fie în jur de 7 (în caz

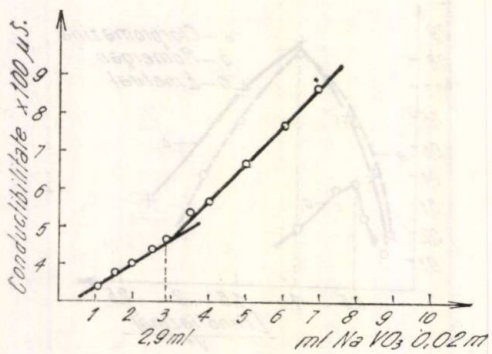


Fig. 5. — **Titrarea conductometrică a** clorpromazinei cu $NaVO_3$.

contrar se ajustează cu $KHCO_3$) şi se aduce cu apă bidistilată la un volum de 60—70 ml. Se titrează cu $NaVO_3$ 0,02 m, măsurîndu-se la fiecare adaos de reactiv conductibilitatea mediului de reacţie. Volumul de $NaVO_3$ care precipită întreaga cantitate de fenotiazină este dat de abscisa punctului în care curba de titrare îşi schimbă brusc direcţia. În figura 5 este redată curba de titrare conductometrică a 20 mg clorpromazină clorhidrat.

Se observă că la 2,9 ml $NaVO_3$ 0,02 m, curba are o variaţie bruscă, ceea ce corespunde unei cantităţi de clorpromazină egală cu cea luată în lucru (20 mg).

Determinarea turbidimetrică a fenotiazinelor prin precipitare cu metavanadat este posibilă numai în anumite limite de concentraţie, cînd particulele insolubile formate sînt suficient de mici. Din încercările noastre, legate atît de solubilitatea precipitatului (limita inferioară), cît şi de valoarea maximă a extincţiei permise de exactitatea determinărilor (limita superioară), reiese că domeniul de concentraţii permis este de 5—10 μmol derivat fenotiazinic în probă (volum final 5 ml).

Tabelul I

Timp (minute)	0	5	10	15	20	25	30	35
Extincţia FEK-56 M (cuva 0,2 cm)	0,325	0,330	0,330	0,330	0,330	0,330	0,330	0,330

Studiul asupra cineticii de reacţie arată că dacă peste o cantitate de fenotiazină, din domeniul de concentraţii ales, se adaugă un exces de metavanadat (2 ml $NaVO_3$ 0,02 m) şi se lasă să reacţioneze 5—10 minute la mic volum, efectuîndu-se apoi completarea cu apă la 5 ml, extincţia rămîne constantă cel puţin 30 minute (tabelul I).

S-a elaborat următoarea tehnică de determinare turbidimetrică a fenotiazinelor prin precipitare cu metavanadat : dintr-o soluție 0,01 m derivat fenotiazinic (pH $\approx$ 7) se iau 0,5—1 ml ($5 \cdot 10^{-6}$ — $10 \cdot 10^{-6}$ mol = 5—10 μmol) se adaugă un volum de 2 ml $NaVO_3$ 0,02 m, se lasă să reacționeze 10 minute și se completează cu apă la 5 ml ; se determină apoi extincțiile la FEK-56 M, cuva 0,2 cm. În domeniul de concentrații ales, turbiditatea este proporțională cu concentrația, curba obținută putînd fi folosită pentru determinarea oricărei cantități de fenotiazină din domeniul de concentrații cercetat.

În vederea *determinării gravimetrice* s-au cercetat condițiile în care trebuie făcută uscarea, eventual calcinarea precipitatului. Pentru aceasta s-a efectuat analiza termogravimetrică a produșilor separați (fig. 6) comparativ cu a substanțelor inițiale, derivații de fenotiazină și metavanadatul de sodiu, la un derivatograf tip M.O.M.-Budapest, pe 20 mg substanță, în intervalul 0—900°C. Din figura 6 (referitoare la metavanadatul de emetiral) se constată că între 100 și 130°C are loc un proces endoterm de pierdere a apei ; al doilea proces are loc la 260°C și este exoterm. Un alt proces exoterm are loc la 470°C și aici are loc pierderea cea mai mare de substanță. De la 550°C rămîne un reziduu anorganic ce se menține invariabil pînă la temperaturi de peste 800°C. Termograma diferă de aceea a emetiralului maleat, ca și de a metavanadatului. Aproximativ aceeași interpretare se poate da și curbelor referitoare la metavanadatul de romergan. Aceste rezultate confirmă posibilitatea determinării gravimetrice a fenotiazinelor cu metavanadat, prin uscarea la 120°C a precipitatului obținut din soluția derivatului fenotiazinic (pH $\approx$ 7) cu exces de $NaVO_3$ 0,02 m și cîntărire.

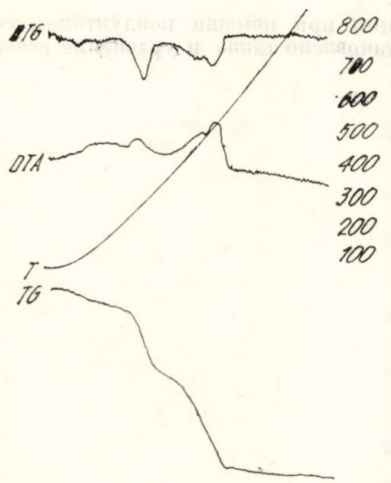


Fig. 6. — Analiza termogravimetrică a metavanadatului de emetiral.

În concluzie, pe baza reacției de precipitare dintre derivații fenotiazinici și metavanadat (pH $\approx$ 7), s-au elaborat noi metode de determinare conductometrică, turbidimetrică și gravimetrică a fenotiazinelor. S-a stabilit raportul de combinare, dîndu-se ecuația reacției, nemaiîntîlnită în datele din literatură.

BIBLIOGRAFIE

1. BLAZEK J., MAREŞ V. — *Cs. Farm.*, 1966, *15*, 7, 349—355.

2. BLAZEK J., TRAVNICOVA M. — *Cs. Farm.*, 1973, *22*, 7, 207—211.

3. GRECU I., NEAMŢU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1974, *22*, 2, 111—114.

4. MAREŞ V., STEJSKAL Z. — *Cs. Farm.*, 1962, *11*, 254.

Articol intrat în redacţie la 20.VII.1976

Indicele de clasificare : 615.789 Fenotiazina

SUMMARY

Florica Dima, Maria Stan, Camelia Ghimicescu — METAVANADATE, A. PRECIPITATION REAGENT OF PHENOTHIAZINES

Starting from the precipitation reaction between phenothiazine derivatives and metavanadate in the pH range conferring maximum stability to this ion (pH 7), new methods were devised for the conductimetric, turbidimetric and gravimetric determination of phenothiazines.

The combination ratio was established by conductimetry and turbidimetry, giving the equation of the reaction not yet encountered in the published data.

РЕЗЮМЕ

Флорика Дима, Мария Стан, Камелия Гимическу — МЕТАВАНАДАТ — РЕАКТИВ ДЛЯ ОСАЖДЕНИЯ ФЕНОТИАЗИНОВ

На основании реакции осаждения между производными фенотиазинов и метаванадатом — в области pH, создающего максимальную стабильность этого аниона (pH=7) был разработан метод кондуктометрического, турбидиметрического и гравиметрического определения фенотиазинов.

Было установлено отношение комбинации при помощи кондуктометрического и турбодиметричрческого методов, и было установлено также и уравнение реакции — что не было еще отмечено в литературе.

Coloranţii o- şi p-hidroxistirilcianinici. Noi indicatori în titrările protolitice neapoase

II. Dozarea unor medicamente cu caracter acid în mediu neapos, în prezenţa indicatorilor o- şi p-hidroxistirilcianinici

Agnes Blazsek-Bodo *, Maria Vernes, A. Szurkos **

Laboratorul pentru controlul medicamentelor, Facultatea de farmacie, Tg. Mureş

REZUMAT *S-a studiat aplicabilitatea a 8 derivaţi o- şi p-hidroxistiril-cianinici ca indicatori în scopul titrării acizilor slabi în alcooli (metanol, etanol, izo-propanol, n-butanol, etilenglicol), cetone (acetonă, metil-etilcetonă), dioxan şi dimetilformamidă. În mediu acid, coloranţii studiaţi au culoare galbenă, iar în mediu bazic au diferite nuanţe de culoare (de la portocaliu la albastru-violet), în funcţie de structura substanţei studiate şi de solventul utilizat. În prezenţa indicatorilor propuşi s-a titrat acidul benzoic, acidul salicilic, acidul acetilsalicilic, acidul nicotinic şi sulfatiazolul. Virajul s-a verificat prin titrări potenţiometrice, constatîndu-se că acesta are loc în cazul fiecărui indicator în intervalul saltului maxim de potenţial din jurul punctului de echivalenţă. Substanţele propuse înlocuiesc cu rezultate foarte bune indicatorii folosiţi în mod curent pentru titrarea acizilor slabi în mediu neapos.*

Titrare
Coloranţi
Cetone
Alcooli

Majoritatea indicatorilor propuşi pentru titrările în mediu neapos sînt utilizate în scopul dozării bazelor slabe (1—9). Numărul indicatorilor propuşi pentru dozarea acizilor slabi în mediu neapos este mai redus, fiind folosiţi mai frecvent albastrul de timol, azo-violetul, o-nitroanilina (1—4, 10—14). Virajul acestor indicatori în multe cazuri nu este suficient de net iar trecerea prin mai multe nuanţe de culori îngreuiază sesizarea precisă a punctului de echivalenţă.

Avînd în vedere faptul că coloranţii o- şi p-hidroxistirilcianinici îşi schimbă culoarea în funcţie de pH-ul mediului, am studiat comportarea acestor substanţe şi în diferiţi solvenţi organici, în mediu acid, bazic şi neutru (15, 16). Formula şi denumirea chimică a substanţelor studiate este trecută în lucrarea anterioară (16), în nota de faţă am păstrat numerotarea acestora deja folosită.

* Disciplina de controlul medicamentelor, I.M.F., Tg. Mureş.
** Institutul pedagogic de 3 ani, Tg. Mureş.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivii folosiţi sînt următorii :

— Solvenţi organici — metanol, etanol, izo-propanol, n-butanol, etilenglicol, acetonă, metil-etilcetonă, dioxan, eter etilic, dimetilformamida, amestec de acetonă-dimetilformamidă.

Virajul indicatorilor

Solvent	Virajul			
	Mediu acid	Mediu		
		I	II	III
Apă Metanol Etanol Izo-propanol N-butanol	galben	roşu albastru violet	galben portocaliu	portocaliu ciclamen
Etilenglicol	galben	violet	portocaliu	ciclamen
Acetonă	galben	violet	roz	ciclamen
Metil-etilcetonă	galben	violet	portocaliu	ciclamen
Dioxan	galben	albastru	roz	ciclamen
Eter etilic	galben	albastru	roşu	ciclamen
Dimetilformamidă	galben	albastru	roz	ciclamen
Acetonă + dimetilformamidă	galben	albastru	roşu	ciclamen

— Acizi slab dozaţi — acid benzoic, acid salicilic, acid acetilsalicilic, acid nicotinic, sulfatiazol. Se pregătesc din fiecare substanţă soluţii cu concentraţie de 0,05 — 0,1 N în solventul ales.

— Soluţie titrată de $NaOCH_3$ 0,1 N (2,2—2,5 g Na metalic se dizolvă în 300 ml metanol absolut ; după dizolvare se completează pînă la 1 000 ml cu metanol absolut).

— Soluţie de indicator 10^{-3} M în solventul folosit la titrare.

— Potenţiometru Multiscop V, electrozi : electrod de sticlă, electrod de calomel saturat.

În cursul determinărilor s-a constatat că nuanţa de culoare a indicatorilor studiaţi în mediu bazic depinde şi de caracterul solventului. În mediu acid, indiferent de solventul folosit, indicatorii au culoare galbenă. Diferenţa dintre maximele de absorbţie obţinute în mediu acid şi bazic la fiecare indicator, dovedeşte vizibilitatea netă a virajului (16). Virajul indicatorilor în diferiţi solvenţi este trecut în tabelul I.

Indicatorii propuşi au o sensibilitate mare, obţinîndu-se un viraj net la un adaus de 0,01 — 0,02 ml de $NaOCH_3$ 0,1 N.

Aplicabilitatea coloranţilor studiaţi ca indicatori în protometria neapoasă a fost confirmată prin titrarea acidului benzoic, acidului salicilic, acidului acetilsalicilic, acidului nicotinic şi a sulfatiazolului. Pentru fiecare titrare individuală s-au folosit volume corespunzătoare unei cantităţi de 25—75 mg substanţă de dozat. Rezultatele titrărilor sînt cuprinse în tabelul II (acid benzoic), tabelul III (acid acetilsalicilic), tabelul IV (sulfatiazol) şi tabelul V (acid nicotinic).

Din tabele rezultă că indicatorii propuşi pot fi folosiţi în mediu alcoolic, în dioxan şi formamidă cu rezultate bune. Virajul cel mai brusc se constată în cazul indicatorilor I, III şi V, dar precizia indicării este corespunzătoare şi în cazul celorlalţi coloranţi aplicaţi.

Precizia şi virajul fiecărui indicator sînt determinate pe de o parte de constanta de aciditate a indicatorului studiat, iar pe de altă

Tabelul I

în diferiţi solvenţi

indicatorilor

bazic

IV	V	VI	VII	VIII
galben roz-roşu	roz roşu-violet	galben închis roşu	galben roşu	galben portocaliu
portocaliu	vişiniu	portocaliu	portocaliu	portocaliu
roşu	roşu-violet	roşu	roz	portocaliu
portocaliu	roşu-violet	portocaliu	roz	portocaliu
roşu	roşu-violet	roşu	roşu	portocaliu
roşu	roşu-violet	roşu	roşu	portocaliu
roşu	roşu-violet	roşu	roşu	portocaliu
roşu	violet	roşu	roz	roşu

Tabelul II

Titrarea acidului benzoic în metanol*

Indicator	Substanţa cîntărită g	Substanţa regăsită g	Substanţa regăsită %	X	k	$t_{(\alpha=0,95)}$	S	$S_{\bar{x}}$	A
I	0,0750	0,0752	100,28						
	0,0750	0,0749	99,93	100,10	5	2,57	0,391	0,175	100,10±0,450
II	0,0750	0,0752	100,28						
	0,0750	0,0743	99,07	99,67	5	2,57	0,430	0,192	99,67±0,494
III	0,0750	0,0745	99,42						
	0,0750	0,0752	100,28	99,85	5	2,57	0,395	0,177	99,85±0,454
IV	0,0750	0,0745	99,42						
	0,0750	0,0752	100,28	99,85	5	2,57	0,395	0,177	99,85±0,454
V	0,0750	0,0745	99,42						
	0,0750	0,0752	100,28	99,85	5	2,57	0,465	0,268	99,85±0,534
VI	0,0750	0,0752	100,28						
	0,0750	0,0752	100,28	100,28	4	2,78	0,211	0,105	100,28±0,291
VII	0,0750	0,0749	99,93						
	0,0750	0,0752	100,28	100,10	3	3,18	0,313	0,180	100,10±0,572
VIII	0,0750	0,0749	99,93						
	0,0750	0,0746	99,59	99,76	3	3,18	0,316	1,082	99,76±0,578

* Fiecare valoare din tabel este media a 3—5 determinări

Tabelul III

Titrarea acidului acetilsalicilic în solvenţi organici

Indicator	Solvent	Substanţa cîntărită (g)	Substanţa regăsită		Eroarea %
			g	%	
I	a	0,4 506	0,4 500	99,86	−0,14
	b	0,9 030	0,9 126	101,18	+1,18
	c	0,9 055	0,9 077	100,20	+0,20
	d	0,9 036	0,9 178	101,58	+1,58
	e	0,8 998	0,9 075	100,77	+0,77
II	a	0,4 506	0,4 500	99,86	−0,14
	b	0,9 030	0,9 002	99,68	−0,32
	c	0,9 055	0,8 976	99,17	−0,83
	d	0,9 036	0,9 077	100,45	+0,45
	e	0,8 998	0,8 926	99,20	−0,80
III	a	0,4 506	0,4 500	99,86	−0,14
	b	0,9 030	0,9 077	100,78	+0,78
	c	0,9 055	0,8 875	98,24	−1,76
	d	0,9 036	0,9 002	99,62	−0,38
	e	0,8 998	0,8 875	98,64	−1,36
IV	a	0,4 506	0,4 545	100,86	+0,86
	b	0,9 030	0,9 178	101,65	+1,65
	c	0,9 055	0,8 976	99,17	−0,85
	d	0,9 036	0,9 052	100,17	+0,17
	e	0,8 998	0,8 926	99,20	−0,80
V	a	0,4 506	0,4 545	100,86	+0,86
	b	0,9 030	0,9 178	101,65	+1,65
	c	0,9 055	0,9 052	99,96	−0,04
	d	0,9 036	0,9 052	100,17	+0,17
	e	0,8 998	0,9 016	100,30	+0,30
VI	a	0,4 506	0,4 545	100,86	+0,86
	b	0,9 030	0,9 144	101,35	+1,35
	c	0,9 055	0,9 103	100,50	+0,50
	d	0,9 036	0,9 077	100,45	+0,45
	e	0,8 998	0,9 016	100,30	+0,30
VII	a	0,4 506	0,4 545	100,86	+0,86
	b	0,9 030	0,9 178	101,35	+1,35
	c	0,9 055	0,9 077	100,20	+0,20
	d	0,9 036	0,9 141	100,28	+1,28
	e	0,8 998	0,9 178	102,00	+2,00
VIII	a	0,4 506	0,4 625	101,14	+1,14
	b	0,9 030	0,9 178	101,35	+1,35
	c	0,9 055	0,9 052	100,50	+0,50
	d	0,9 036	0,9 027	99,90	−0,10
	e	0,8 998	0,8 976	99,76	−0,24

a − metanol; b − etanol; c − izo-propanol; d − acetonă; e − dioxan

parte de aciditatea substanţei dozate în solventul ales. În cazul acidului benzoic, acidului acetilsalicilic şi acidului nicotinic fiecare indicator poate fi folosit în solvenţii studiaţi, dar în cazul titrării sulfatiazolului în metanol şi acetonă indicatorii II, III, IV şi V nu au fost aplicabili, fapt explicabil prin disocierea redusă a sulfatiazolului în mediul organic propus. După cum rezultă şi din datele tabelului IV, sulfatiazolul poate

Tabelul IV

Titrarea sulfatiazolului în solvenţi organici

Indicator	Solvenţi	Substanţa cîntărită	Substanţa regăsită		Eroarea %
			g	%	
I	a	0, 0255	0,0 255	100,00	—
		0,6 380	0,6 469	101,40	+1,40
	b	0,6 174	0,6 112	99,00	−1,00
		0,0 506	0,0 495	99,00	−1,00
	c	0,3 150	0,3 175	100,70	+0,70
VI	a	0,6 380	0,6 433	100,85	+0,85
		0,6 255	0,0 255	100,00	—
	b	0,6 174	0,6 148	99,57	−0,43
		0,0 500	0,0 502	100,40	+0,40
	c	0,3 150	0,3 158	100,20	+0,20
VII	a	0,6 380	0,6 433	100,85	+0,85
		0,0 255	0,0 257	100,80	+0,80
	b	0,6 174	0,6 148	99,57	−0,43
		0,0 500	0,0 502	100,40	+0,60
	c	0,3 150	0,3 175	100,70	+0,70
VIII	a	0,6 380	0,6 469	101,40	+1,40
	b	0,6 174	0,6 112	99,00	−1,00
	c	0,3 150	0,3 175	100,70	+0,70

a — metanol; b — acetonă; c — dimetilformamidă

fi titrat în metanol, acetonă şi dimetilformamidă în prezenţa indicatorilor I, VI, VII şi VIII, eroarea titrării fiind cea mai mică prin folosirea indicatorilor VI şi VII.

Intervalul de viraj precum şi volumul de echivalenţă s-au verificat în fiecare solvent şi acid studiat prin titrare potenţiometrică. Domeniul de viraj este cuprins în saltul maxim de potenţial obţinut în jurul punctului de echivalenţă, ceea ce rezultă şi din curbele de titrare potenţiometrică din figurile 1, 2 şi 3. Volumul soluţiei titrante consumat pînă la viraj s-a confruntat cu volumul de inflexiune (v_i) calculat din datele

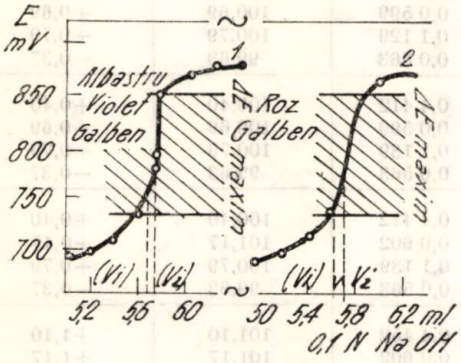


Fig. 1. — Titrarea acidului benzoic în metanol: a) indicator I; b) indicator II.

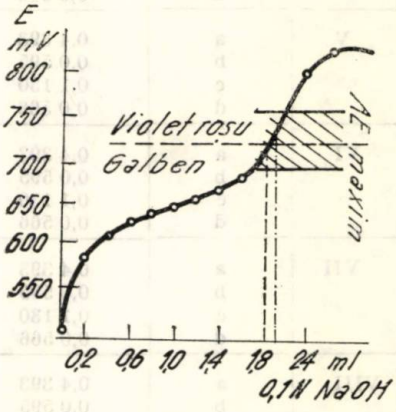


Fig. 2. — Titrarea acidului acetilsalicilic în metanol: indicator V.

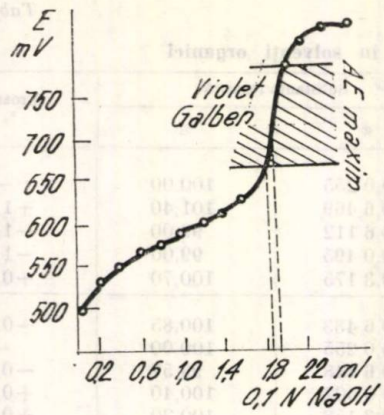


Fig. 3. — Titrarea sulfatiazolului în metanol : indicator V.

Tabelul V

Titrarea acidului nicotinic în alcooli

Indicator	Solventi	Substanță luată în lucru	Substanța regăsită		Eroarea %
			g	%	
I	a	0,4 393	0,4 412	100,40	+0,40
	b	0,0 595	0,0 599	100,69	+0,69
	c	0,1 130	0,1 139	100,79	+0,79
	d	0,0 566	0,0 563	99,63	−0,37
II	a	0,4 393	0,4 412	100,40	+0,40
	b	0,0 595	0,0 599	100,69	+0,69
	c	0,1 130	0,1 122	99,38	−0,62
	d	0,0 566	0,0 563	99,63	−0,37
III	a	0,4 393	0,4 412	100,40	+0,40
	b	0,0 595	0,0 590	99,21	−0,79
	c	0,1 130	0,1 122	99,38	−0,62
	d	0,0 566	0,0 565	99,82	−0,18
IV	a	0,4 393	0,4 412	100,40	+0,40
	b	0,0 595	0,0 590	99,21	−0,79
	c	0,1 130	0,1 139	99,38	−0,62
	d	0,0 566	0,0 563	99,63	−0,37
V	a	0,4 393	0,4 452	101,10	+1,10
	b	0,0 595	0,0 599	100,69	+0,69
	c	0,1 130	0,1 129	100,79	+0,79
	d	0,0 566	0,0 563	99,63	−0,37
VI	a	0,4 393	0,4 412	100,40	+0,40
	b	0,0 595	0,0 599	100,69	+0,69
	c	0,1 130	0,1 139	100,79	+0,79
	d	0,0 566	0,0 563	99,63	−0,37
VII	a	0,4 393	0,4 412	100,40	+0,40
	b	0,0 595	0,0 602	101,17	+0,17
	c	0,1 130	0,1 139	100,79	+0,79
	d	0,0 566	0,0 563	99,63	−0,37
VIII	a	0,4 393	0,4 452	101,10	+1,10
	b	0,0 595	0,0 602	101,17	+1,17
	c	0,1 130	0,1 122	99,38	−0,62
	d	0,0 566	0,0 555	98,07	−1,93

a — metanol; b — izo-propanol; b — n-butanol; d — etilenglicol

titrărilor potenţiometrice după Hahn şi Weiller (17). Din aceste calcule rezultă că valoarea v_t calculat diferă de volumul de titrant consumat numai cu 0,02 — 0,04 ml.

În afară de posibilitatea dozării substanţelor pure, s-a efectuat dozarea acidului salicilic din unguentul cu compoziţia :

Unguentul nr. 1		*Unguentul nr. 2*	
Acid salicilic	0,3 028 g	Bismut subnitric	5,0 g
Vaselinum album	20,00 g	*Hydr. pp. album*	5,0 g
		Acid salicilic	2,5 g
		Vaselinum album	50,0 g

Acidul salicilic s-a extras din unguent cu metanol absolut, fiind dozat cu o soluţie titrantă de $NaOCH_3$ 0,1 N, în prezenţa indicatorilor I şi V. Rezultatul determinărilor este trecut în tabelul VI.

Tabelul VI

Titrarea acidului salicilic din unguente

Indicator	Unguentul cîntărit (g)	Cantitatea de acid salicilic			Eroarea %
		teoretic (g)	regăsit (g)	%	
I	2,2 064	0,0 329	0,0 327	99,67	+2,26
I	4,3 218	0,0 644	0,0 615	95,52	−1,89
I	5,2 370	0,0 781	0,0 757	97,04	+0,37
	Unguentul nr. 1		Media : 97,41		
I	2,6 165	0,2 616	0,2 533	96,80	+0,75
V	3,5 332	0,3 533	0,3 368	95,60	−0,45
V	3,1 920	0,3 192	0,3 034	95,00	−1,05
V	3,1 381	0,3 138	0,3 023	96,34	+0,29
V	3,0 501	0,3 050	0,2 944	96,52	+0,47
	Unguentul nr. 2		Media : 96,05		

După cum rezultă din tabelul VI, prin metoda propusă există posibilitatea dozării precise a acidului salicilic şi din forme farmaceutice, în prezenţa excipienţilor.

Coloranţii propuşi pentru indicarea vizuală a punctului de echivalenţă pot fi folosiţi în cazul dozării fiecărei substanţe medicamentoase cu caracter slab acid, solubil în solvenţii organici studiaţi.

CONCLUZII

S-a studiat virajul şi comportarea de indicator a opt derivaţi o- şi p-hidroxistirilcianici, în mediu neapos.

S-a constatat că substanţele studiate au un viraj net în mediu alcoolic (metanol, etanol, izo-propanol, n-butanol, etilen-glicol), în cetone (acetonă, metil-etilcetonă), dioxan, eter etilic şi dimetilformamidă.

— În mediu acid indicatorii au culoare galbenă, iar în mediu bazic virează în diferite nuanţe de culori, în funcţie de structura derivatului hidroxistirilcianinic şi de solventul organic folosit.

— S-a studiat aplicabilitatea acestor indicatori în titrările unor acizi organici slabi : acid benzoic, acid salicilic, acid acetilsalicilic, acid nicotinic şi sulfatiazol, efectuîndu-se titrarea substanţei medicamentoase pure şi a principiului activ din unguente.

— Virajul indicatorilor propuşi are loc în domeniul saltului maxim de potenţial, fapt verificat prin titrări potenţiometrice. Derivaţii o- şi p-hidroxistirilcianinici sintetizaţi de noi înlocuiesc cu rezultate foarte bune indicatorii acido-bazici folosiţi pînă în prezent pentru titrarea acizilor slabi în mediu neapos.

BIBLIOGRAFIE

1. GYENES I. — Titration in non-aqueous media, Akademiai Kiado, Budapesta, 1967.
2. KUCHARSKY I., SAFARIK L. — Titrations in non-aqueous solvents, Ed. N. V. Elsevier, Amsterdam, 1965.
3. KRESHKOV A. P., BIKOVA L. N., KAZARIAN N. A. — Titrarea în mediu neapos, Ed. tehnică, Bucureşti, 1969.
4. * * * — Farmacopeea Română, ed. a VIII-a, Bucureşti, 1963.
5. ENDROINE HAVAS A., KRAUSZ I. — *Magy. Kém. Folyóirat*, 1964, 70, 104.
6. POSTAI V., STRANSKY Z., RUZICKA E. — *Z. Analyt. Chem.*, 1969, *248*, 176.
7. STUZKA V., STRANSKY Z. — *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1967, *32*, 3 863.
8. KOLLING O. W., STEVENS TH. L. — *Analyt. Chem.*, 1961, *33*, 1 384.
9. KRAUSZ I., ENDROINE HAVAS A. — *Magyar Kém. Folyóirat*, 1967, *73*, 133.
10. KOTOVCEK M., STUZKA V. — *Mikrochem. Acta*, 1967, 967.
11. LÉGRÁDI L. — *Magyar Kém. Folyóirat*, 1966, *72*, 19.
12. LÉGRÁDI L. — *Magyar Kém. Folyóirat*, 1966, *72*, 20.
13. LÉGRÁDI L. — *Magyar Kém. Folyóirat*, 1967, *73*, 32.
14. LÉGRÁDI L. — *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 1968, *74*, 1.
15. BLAZSEK-BODÓ A., SZURKOS A., VERNES M. — Proc. II Conf. Appl. Phys. Chem., vol. I, Akademiai Kiado, Budapesta, 1971, p. 25.
16. BLAZSEK-BODÓ, VERNES M., SZURKOS A. — *Farmacia*, 1974, *22*, 345.
17. HAHN F. L., WEILLER G. — *Z. Analyt. Chem.*, 1926, *69*, 417.

Articol intrat în redacţie la : 15.IV.1974

Indicele de clasificare : 545.37.615.712.34

SUMMARY

Agnes Blaszek Bodo, Maria Verneş, A. Szurkos — O- AND P-HYDROXY-STYRYLCYANINE DYES, NEW INDICATORS IN NON-AQUEOUS PROTOLYTIC TITRATIONS. NOTE II

A study was carried out on the applicability of 8 o- and p-hydroxy-styrylcyanine derivatives as indicators for the titration of weak acids in alcohols (methanol, ethanol, iso-propanol, n-butanol, ethylenglycol), ketones (acetone, methyl-ethylketone), dioxan and dimethylformamide. In acid medium the dyes studied turn yellow and in a basic medium the colour ranges from orange to

violet-blue, according to the structure studied and the solvents used. Benzoic acid, salicylic acid, acetylsalicylic acid, nicotinic acid and sulphatiazol were titered in the presence of these indicators. The colour shift was checked by potentiometric titration and was found to take place in the case of each indicator within the interval of the maximumlshift of the potential around the equivalence point. The substances proposed may be substituted with good results for the indicators currently used for titering weak acids in a non-aqueous medium.

РЕЗЮМЕ

Агнес Блассек-Бодо, Мария Вернеш, А. Чуркос —О и Р-ГИДРОКСИСТИРИЛЦИАНИНОВЫЕ КРАСИТЕЛИ — НОВЫЕ ИНДИКАТОРЫ ДЛЯ БЕЗВОДНОГО ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ

Авторы исследовали возможность использования О и Р-гидроксистирилцианинновых производных в качестве индикаторов для титрования слабых кислот в алкогольных растворах (метанол, этанол, изопропанол, Н-бутанол, этиленгликоль) в кетонах (ацетон, метил-этил-кетон) в диоксане и диметилформамиде.

В кислой среде исследованные краистели имеют желтый цвет, а в основной среде— обладают различными нюансами желтого цвета (от оранжевого и до синефиолетового), в зависимости от структуры исследуемого вещества и от применяемого растворителя.

При наличии предлагаемых индикаторов авторы подвергли титрованию бензойную кислоту, салициловую кислоту, уксусно-салициловую кислоту, никотиновую кислоту и сульфатиазол. Вираж был проведен при помощи потенциометрического титрования и он наблюдался всякий раз при применении каждого инднкатора во время максимального потенциального скачка около точки равновесия.

Предлагаемые препараты с весьма хорошими результатами заменяли обычно применяемые индикаторы для титрования слабых кислот в безводй среде.

STUDIUL UNOR FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ PUTEREA LIANTĂ A EXCIPIENȚILOR PENTRU COMPRIMAREA DIRECTĂ, **I. Delattre, F. Jaminet,** Pharm. Acta. Helv., 1974, 49, 3/4, 108–116

Cercetările au fost făcute cu o mașină de tabletat Courtoy RO/2 echipată cu un captator de forța unui cuarț piezoelectric, care permite să se înregistreze forțele de compactare exersate asupra excipienților în timpul unui proces de comprimare directă. Aceste substanțe sînt folosite la tabletele cu un procentaj redus de ingredient activ (aproximativ 1%). Formulele propuse în general conțin un diluant ca, de exemplu, lactoza cristalizată sau monohidrogenfosfatul de calciu, un liant uscat (celuloza microcristalină sau derivați ai amidonului), un lubrifiant și un agent de glisare. Puterea liantă a cîtorva diluanți a fost determinată prin măsurarea durității radiale a tabletelor în funcție de forța de comprimare, natura diluantului, natura și procentajul liantului uscat.

Investigațiile au fost completate cu teste privind timpul de dezintegrare și comportamentul comprimatelor în timpul depozitării.

Din graficele și tabelele prezentate se pot desprinde date statistice cu privire la compoziția excipienților, influența forței de comprimare și natura liantului asupra duratei de comprimare, precum și coeficienții de variație deduși din erorile experimentale.

Comprimarea directă poate deveni o tehnică a viitorului, pentru a realiza comprimate cu substanțe active în cantități mici. În acest caz, diluantul joacă un rol preponderent, el urmînd să fie ales din gama adjuvanților existenți cu putere liantă și cu caracteristici de stabilitate favorabile, obținîndu-se astfel comprimate de calitate corespunzătoare.

I. Cruceanu

IGIENA ȘI FABRICAREA MEDICAMENTELOR, **M. Gaschen,** Pharm. Acta Helv., 1974, **49,** 7/8, 261–265

Specialiștii din industria farmaceutică sînt preocupați și de contaminarea microbiană a medicamentelor, care se poate face prin : materia primă, instalații (aparate), igiena personalului și ambalaje.

Materia primă reprezintă un factor important al contaminării microbiene. Pentru aceasta este foarte important să se țină seama de originea materiilor prime, precum și de specialitățile farmaceutice în care ele vor fi încorporate. De exemplu, prezența sporilor telurici în pulberile minerale și bacteriile gramnegative în produsele de origine animală. De asemenea, și apa este un mijloc de contaminare, care, înainte de a intra în procesul de fabricație, trece prin mai multe circuite de sterilizare.

Riscul contaminării în procesul de fabricație este posibil în fazele „apoase" prin germenii din apă și prin crearea unui mediu favorabil de creștere microbiană de către excipienți și temperatură.

Pentru personalul de fabricație s-au elaborat reguli precise de igienă spre a evita contaminarea cu floră microbiană. După 3 ani de experimentări s-a observat o îmbunătățire simțitoare în ceea ce privește infectarea cu germeni patogeni.

În general, prevenirea contaminării microbiene a medicamentelor poate fi garantată prin : spălarea suprafețelor și aparatelor cu detergenți și dezinfectanți ; circuitul apei dispus conform sistemului „Ring" ; măsuri de igienă vizînd personalul și ambalajele ; calitatea microbiologică a materiilor prime.

I. Cruceanu

STUDII PRIVIND INFLUENȚA PRESIUNII DE COMPACTARE ASUPRA CAPACITĂȚII DE DIZOLVARE A SISTEMELOR DE COMPRIMARE DIRECTĂ, **K. A. Kham, C. T. Rhodes,** Pharm. Acta Helv., **1974, 49,** 7/8, 258–61

Cercetările au fost îndreptate spre elucidarea factorilor care sînt implicați în dizolvarea medicamentelor din tablete. Urmărind influența diferitelor presiuni de compactare asupra capacității de dizolvare la unele sisteme de comprimare directă, autorii au constatat că rata de dizolvare instantanee este proporțională cu mărimea suprafeței, generată la orice punct în timpul procesului de dizolvare. Mărimea suprafeței efective a unei tablete depinde atît de dimensiunea particulelor, cît și de rearanjarea lor în interiorul tabletei. De asemenea, s-a demonstrat că dezintegrarea tabletelor cu dihidrat fosfat dicalcic (care conține 2% rezină schimbătoare de cationi ca dezintegrant) scade cu creșterea presiunii de compactare. Acțiunea de dezintegrare este mult mai eficace la tabletele făcute la presiuni de compactare mai ridicate, deși au o porozitate mai scăzută.

S-au mai făcut teste și cu un dezagregant solubil și ușor dispersabil — Primojel —, în loc de rezină schimbătoare de

cationi. Rezultatele experienţelor au demonstrat că eficienţa dezagregrării creşte cu mărirea presiunii de compactare şi că diferiţi factori sînt implicaţi în controlul ratei de dizolvare. Studierea acestor factori este foarte importantă, deoarece pentru multe medicamente procesul de dizolvare este factorul care decide mărimea disponibilităţii biologice.

I. Cruceanu

EVALUAREA AMIDONULUI CARBOXIMETIL CA DEZAGREGAT AL TABLETELOR, **E. Mendell,** Pharm. Acta Helv., 1974, **49,** 7/8, 248—250

Tehnologia modernă de fabricaţie a tabletelor are în vedere disponibilitatea biologică a medicamentelor. Pentru aceasta s-au făcut cercetări în ceea ce priveşte acţiunea de dezagregare a diferiţilor agenţi ca : amidonul, celuloza microcristalină, alginaţii, gumele şi un produs relativ nou, denumit Primojel.

Studii recente făcute la Universitatea Columbia din New York au demonstrat superioritatea Primojelului faţă de alţi dezagreganţi, în combinaţie cu ingrediente solubile sau insolubile şi indiferent dacă este folosit în faza internă, faza externă sau în ambele şi între granulele tabletei.

În acest studiu, tabletele au fost formulate în aşa fel încît să încorporeze 25% ingredient activ şi 5% dezagregant, cu excepţia celulozei microcristaline (Avicel), care a fost utilizată în concentraţie de 20%. Stearatul de magneziu şi talcul au fost utilizaţi ca lubrifianţi.

Rezultatele cercetării au fost comparate şi s-a demonstrat superioritatea acestui dezagregant, care are aceeaşi valoare şi în cazurile de granulare umedă.

Primojelul este de culoare albă, dens, nehigroscopic, uşor de obţinut şi se recomandă pentru examinare şi evaluare în toate formele în care dezintegrarea se face destul de rapid.

I. Cruceanu

CONTENTS

Page

Original Works. Experimental Investigations

I. Ciulei, Eugletina Pelegrino, Felicia Ştefănescu — *Investigations Concerning the Action of Ulothrix implexa Extracts on the Germination of Triticum vulgare Caryopses and Lengthening of Its Embryonic Roots* 1

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *New Derivatives of the 2-(Benzensulfonamido)-5-R-Mercapto-1,3,4-Thiadiazol Series with a Biological Activity. Note I* 7

N. Zotta, L. Avram, Ana Berechet-Păun, Ileana Chiriţă, Maria Neacşu — *Investigations on Substitution by Aromatic Radicals in the 4-Quinazolone. Amide N-Aryl Series of 2-Methyl-4-Quinazolone-il (3)-Acetic Acid* 13

I. Ban, Gh. Suciu, V. Filipaş, L. Ilea, E. Bergner, L. Pop, E. Făgărăşan — *Investigations Concerning the Behaviour of Ampicillin in Bases with Hydrophil Excipients* 17

Adriana Popovici — *Changes in the Permeability of the Skin after the Application of Dermal Products. Note IV. The Action of Ointments with Hormones* 25

Vasilica Antonescu — *The Extraction Capacity of Some Solvents on Imipramine* 33

Gh. Zuchi, Gh. Morait — *Contributions to the Determination of Cu^{2+} Ion. A New Absorptiometrical Method Using as Reagent the Monoethylic Ester of α-Propylamino-o-Hydroxybenzylphosphoric Acid. IV* 37

Aura Cicotti — *Petasites kablikianus Tausch and Petasites albus (L). Pharmacological Investigations* 43

Florica Dima, Maria Stan, Camelia Ghimicescu — *Metavanadate, a Precipitation Reagent of Phenothiazines* 47

Agnes Blazsek-Bodo, Maria Vernes, A. Szurkos — *O- and P-Hydroxystyrylcyanine Dyes. New Indicators in Non-Aqueous Proteolytic Titrations, Note II.* 53

Reports

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

И. Чулей, Эуглетина Пелегрино, Феличия Штефэнеску — *Исследования по вопросу действия вытяжек Ulothrix implexa на пропастание зерновок и удлинение эмбриональных корешков Triticum vulgare* 1

Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу — *Новые производные ряда 2-(бензенсульфонамидо)-5-R-меркапто-1,3,4,-тиадиазолилов, обладающих биологической активностью. Сообщение I* 7

Н. Зотта, Л. Аврам, Анна Берекет-Пэун, Иляна Кирицэ, Мария Някшу — *Исследование ряда 4-хиназолонов, амидо-N-арил замещенных 2-метил-4-хиназолоновой ил (3)-уксусной кислоты* 13

И. Бан, В. Сучиу, Л. Иля, Б. Бергнер, А. Поп, Е. Фэгэрашану — *Исследования по вопросу поведения ампициллина в основаниях содержащих гидрофильные эксципиенты* 17

Адриана Попович — *Изменения кожной проницаемости после применения дермических перпараров. Сообщение IV. Действие мазей содержащих гормоны* . . 25

Василика Антонеску — *Способность к вытяжке со стороны некоторых растворителей в отношении имипрамина* 33

Г. Зуки, Г. Мораит — *К вопросу количественного определения иона Cu^{2+}. Новый абсорбиметрический метод с использованием — в качестве реактива — моноэтилового эстера альфапропилоамино-О-гидроксибензилфосфорного эстера. Сообщение IV* 37

Аура Чикотти — *Petasites kabilihianus Tausch и P. Albus* (L). *Фармакологические исследования* 43

Флорика Дима, Мария Стан, Камелия Гимическу — *Метаванадат — реактив для осаждения фенотиазинов* 47

Агнес Влассек-Бодо, Мария Верня, А. Чуркос — *О- и Р-гидроксистирилцианиновые красители — новые индикаторы для безводного протеолитического титрования. Сообщение II* 53

Рефераты

SUMAR

Pag.

Lucrări originale, cercetări experimentale

I. Ciulei, Eugletina Pelegrino, Felicia Ştefănescu — *Cercetări privind acţiunea extractelor de Ulothrix implexa asupra germinaţiei cariopselor şi alungirii rădăcinilor embrionare de Triticum vulgare Vill* 1

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *Noi derivaţi din seria 2 (benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor cu activitate biologică.* Nota I 7

V. Zotta, L. Avram, Ana Berechet-Păun, Ileana Chiriţă, Maria Neacşu — *Cercetări în seria 4-chinazolonelor. Amide N-aril substituite ale acidului 2-metil-4-chinazolonil (3)-acetic* 13

I. Ban, Gh. Suciu, V. Filipaş, L. Ilea, E. Bergner, L. Pop, E. Făgărăşan — *Cercetări referitoare la comportarea ampicilinei în baze cu excipienţi hidrofili* 17

Adriana Popovici — *Modificarea permeabilităţii cutanate după aplicarea preparatelor dermice. Nota IV. Acţiunea unguentelor cu hormoni* 25

Vasilica Antonescu — *Capacitatea de extracţie a unor solvenţi asupra imipraminei* 33

Gh. Zuchi, Gh. Morait — *Contribuţii la dozarea ionului Cu^{2+}. O nouă metodă absorbţiometrică folosind ca reactiv esterul monoetilic al acidului α-propilamino-o-hidroxibenzilfosforic. IV* 37

Aura Cicotti — *Petasites kablikianus Tausch şi P. Albus (L). Cercetări farmacologice* 43

Florica Dima, Maria Stan, Camelia Ghimicescu — *Metavanadatul, reactiv de precipitare a fenotiazinelor* 47

Agnes Blaszek-Bodo, Maria Vernes, A. Szurkos — *Coloranţii o- şi p-hidroxistirilcianinici. Noi indicatori în titrările protolitice neapoase. II. Dozarea unor medicamente cu caracter acid în mediu neapos, în prezenţa indicatorilor o- şi p-hidroxistirilcianinici* 53

Referate

„Taxele poştale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. Nr. 137/8636/1976

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informaţia c. 1637

41 500

Lei 6

E 2159

REFERALVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil :	prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct :	prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție :	farm. VASILICA ANTONESCU
	conf. ST. TĂMĂȘDAN

MEMBRI:

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERECHET, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

2

APRILIE — IUNIE 1977

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

И. Чулей, Энглетина Перегрино — *К вопросу содержания витаминов C, B и PP в водорослях Ulethrix implexa* 65

Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу — *К вопросу инфракрасного спектра в некоторых производных 1,3,4 — тиадиазола сообщение II* 69

П. Зотта, Маргарета Попеску, Джорджета Коко, Виолета Лупу, Камелия Ника — *Новые исследования ряда производных никотиновой кислоты* 75

И. Греку, Дудуц Дионгие — *Физико-химические исследования по вопросу взаимодействия между борной кислотой и некоторыми антибиотиками* . . . 81

И. Пушкару, Сильвия Ботяну — Дорина Цукел, И. Сан Марина — *Антисептическая жидкая шпрей-повязка и гелевая мазь для лечения ожогов и ран* . . . 89

Р. Васильев, Стефания Енаке, И. Константинеску — *К вопросу применения тонкослойной хроматографии в области некоторых фенотиазиновых производных* 95

Аура Чикотти — *Petasites kablikianus Tausch и Petasites albus* (α) *Антиспдстическое действие ин витро* 107

Сильвия Крянгэ, Г. Зуки, Г. Мораит — *Аналитические исследования в связи с разработкой новых методов анализа пиразинамида. Сообщение II* 113

Лукреция Истратеску-Гуци — *Содержание аскорбиновой кислоты в растениях порядка: Rosales n Leguminosales* 119

А. Миссир, К. Миу, Е. Чонгэ — *Исследование производных алкоксибензойных кислот. Сообщение I. 3,4,5-триметоксибензоид-тиомочевина* 123

Рецензии

Рефераты

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8. Sectorul VII — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXV APRILIE 2 IUNIE 1977

MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1983

Contribuții la studiul conținutului în vitaminele C, B_1 și PP ale algei Ulothrix implexa

I. Ciulei, Engletina Pelegrino

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Avînd în vedere datele bibliografice, ca și corelația metabolism-filogenie s-a întreprins un studiu chimic al algei verzi filamentoase Ulothrix implexa *recoltată din Lacul-Sărat, cîmpia Brăilei, în scopul evidențierii unor vitamine în compoziția sa.*

Autorii au determinat un conținut de 28,17 mg% vitamină C, raportat la materialul vegetal proaspăt, o cantitate de 0,13 mg % vitamină B_1 și 1,14 mg% vitamină PP raportat la biomasa uscată.

Vitamine B; Acidum Nicotinicum; Acidum Ascorbicum

Atenția deosebită acordată studiului algelor este justificată și de depistarea în compoziția lor chimică a numeroase vitamine ca vitamina A, B_1, C, PP, uneori în cantități apreciabile. Astfel, specii de *Chlorella* conțin vitamină C în proporții asemănătoare cu cele din sucul de lămîie (8).

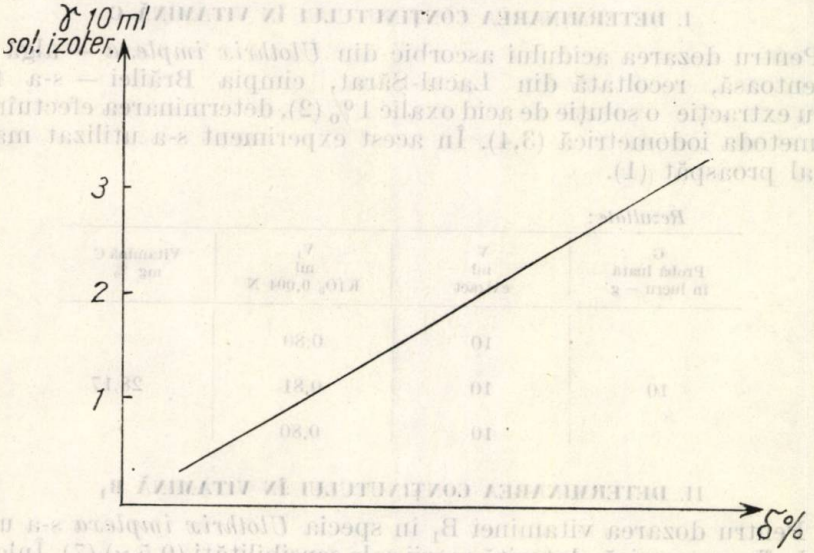


Fig. 1. — Curba etalon de extincție a vitaminei B_1.

Numeroase studii au pus în evidenţă capacitatea algelor de a sintetiza vitamine din grupul B, fapt care le conferă o valoare deosebită.

În 12 specii de alge (5), s-a constatat un conţinut de 1,1—7,6 μg vitamină B_1, 20—60 μg vitamină B_2 şi 0,41—6,65 μg B_{12}/gram de biomasă uscată. În specii de *Chlorella* şi *Scenedesnus* (11) s-au depistat cantităţi deosebite de carotentocoferoli şi acid nicotinic.

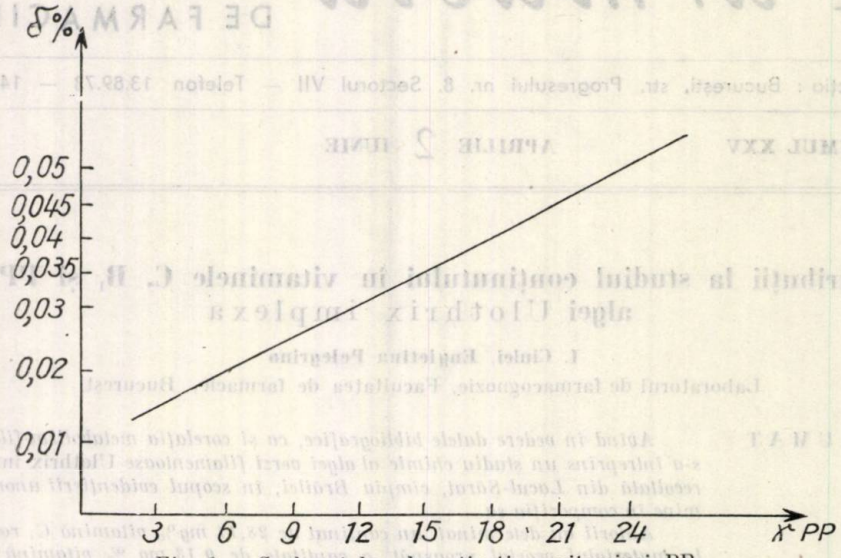


Fig. 2. — Curba etalon de extincţie a vitaminei PP.

În specia *Ulothrix zonata*, recoltată din bazine piscicole, au fost determinate vitamina C, B_1 şi PP (6).

Avînd în vedere datele bibliografice, ca şi corelaţia metabolism-filogenie, am întreprins un studiu chimic al algei *Ulothrix implexa* în scopul evidenţierii unor vitamine din compoziţia sa.

I. DETERMINAREA CONŢINUTULUI ÎN VITAMINĂ C

Pentru dozarea acidului ascorbic din *Ulothrix implexa* — algă verde filamentoasă, recoltată din Lacul-Sărat, cîmpia Brăilei — s-a folosit pentru extracţie o soluţie de acid oxalic 1% (2), determinarea efectuîndu-se prin metoda iodometrică (3,4). În acest experiment s-a utilizat material vegetal proaspăt (1).

Rezultate:

G Probă luată în lucru — g	V ml extract	V_1 ml KIO_3 0,004 N	Vitamină C mg %
	10	0,80	
10	10	0,81	28,17
	10	0,80	

II. DETERMINAREA CONŢINUTULUI ÎN VITAMINĂ B_1

Pentru dozarea vitaminei B_1 în specia *Ulothrix implexa* s-a utilizat metoda fluorometrică, datorită marii sale sensibilităţi (0,5 γ) (7). Înlocuind

digestia enzimatică a materialului vegetal cu hidroliză acidă la cald cu HCl 2 N, s-a obținut o soluție extractivă apoasă acidă de 20% (10).

Efectuînd media a 5—6 citiri la Spekol adaptat la fluorimetrie (λ = = 387 nm), s-a calculat concentrația în B_1 față de o curbă etalon stabilită cu o soluție de clorhidrat de tiamină de 1,06 γ/ml.

Rezultate:

G Probă luată în lucru — g	a (media citirilor pe curba etalon)	Vitamina B_1 mg % substanță uscată
10	0,90	0,13

III. DETERMINAREA CONȚINUTULUI ÎN VITAMINĂ PP

Pentru determinarea vitaminei PP în specia *Ulothrix implexa*, s-a folosit metoda cianogen-bromură (9) aplicată la o soluție extractivă apoasă de 20%.

Pe baza citirilor efectuate la spectrofotometru (λ = 470 nm) după 7 minute de la adăugarea reactivilor, am calculat concentrația față de o curbă etalon stabilită cu o soluție de 6,68 γ/ml nicotinamidă.

Rezultate:

G Probă luată în lucru — g	a (media citirilor pe curba etalon)	Vitamina PP mg % substanță uscată
20	5,2	1,14

CONCLUZII

Prin metoda iodometrică, s-a pus în evidență în specia *Ulothrix implexa*, algă verde filamentoasă recoltată din Lacul-Sărat, cîmpia Brăilei, un conținut de 28,17 mg % vitamină C, raportat la materialul vegetal proaspăt.

Determinînd o cantitate de 0,13 mg% biomasă uscată vitamină B_1 prin metoda fluorometrică, s-a folosit hidroliza acidă cu soluție de HCl 2 N în locul hidrolizei enzimatice.

Vitamina PP s-a dozat prin metoda cianogen-bromură, obținînd-se un rezultat de 1,14 mg % raportat la substanța uscată.

BIBLIOGRAFIE

1. ARUȘTEI-BUTA V. — Teză de doctorat, Cluj, 1972.
2. ISTRĂTESCU L. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, 6.
3. ISTRĂTESCU-GUȚI L. — *Farmacia (Buc.)*, 1968, 1.
4. ISTRĂTESCU-GUȚI L. — *Farmacia (Buc.)*, 1971, 2.
5. KOPTOVA ZH. P. — *Mikrobiol. Zh. A. N. (Kiev)*, 1970, 32 (4).
6. LAVROVSKAYA F. N. — *Gidrobiol. J.*, 1966, 2, 5.
7. MUREA L. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, 1.
8. MOYSE A. — *L'année biol.*, 1956, 32.

9. PERELMAN I. M., BRODSCHI B. A. — Analiza formelor medicamentoase, E. S. 1952.
10. PLETICHA V. R. — *Pharm. Zentralh.*, 1953, 92, 11.
11. SELYAMETOV R. A., YAKUBOV KH. F. — Kul'tiv Vodoroslei Vyssh. Vod. Rast. Uzb., 1966.

Articol intrat în redacţie la 4.X.1976.

Indicele de clasificare : 582.263 : 615.739

SUMMARY

I. Ciulei, Englelina Pelegrino — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE CONTENT IN VITAMINS C, B_1 AND PP OF THE ALGA *ULOTHRIX IMPLEXA*

Bearing in mind the published data and metabolism-phylogenetic correlations, the authors carried out a chemical study on the green filamentous alga, *Ulothrix implexa*, gathered from the Lacul Sărat (Salt Lake) on the plains of Brăila, in order to determine its contents in vitamins.

The results gave a proportion of 28.17 mg vitamin C per cent fresh plant, and 0.13 mg vitamin B_1 and 1.14 mg vitamin PP per cent dry biomass.

РЕЗЮМЕ

И. Чулей, Энглетина Пелегрино — К ВОПРОСУ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНОВ С, В и РР В ВОДОРОСЛЯХ *Ulethrix implexa*

На основании литературных данных, а также метаболических филогенетических корреляций, авторы предприняли ряд химических исследований зеленых нитевидных водорослей *Ulethrix implexa* в местности Лакул Сэрат на равнине г. Брэилы в целях обнаружения витаминов в составе этих водорослей. Содержание витамина С оказалось равным 28,17 мг% в свежем растительном материале, а содержание витамина В оказалось равным 0,13 мг% и витамина РР в сухом материале 1,14 мг%.

Contribuții la studiul spectrelor în I.R. ale unor noi derivați ai 1, 3, 4-tiadiazolului
Nota II

D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

În urma studiului spectrelor în I.R. a 16 compuși noi din clasa 2-(p-toluen-sulfonamido)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor, s-a constatat existența benzilor de absorbție caracteristice structurii propuse:

— Benzile caracteristice nucleului 1, 3, 4-tiadiazolic care apar la 1 500—1 520 cm^{-1}, 1 390—1 410 cm^{-1}, 1 230—1 250 cm^{-1}, în concordanță cu valorile atribuite de Katritzky (3).

Considerăm că acestea sînt valorile care reprezintă cele trei moduri de vibrație ale heterociclului amintit.

— Banda caracteristică grupării — NH — (3 210—3 280 cm^{-1}) care se întîlnește la monosulfamide și care constituie un argument în plus în sprijinul ipotezei că monosulfamidele sintetizate de noi sînt rezultatul formei aminice sub care reacționează 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolul în condițiile indicate de noi într-o lucrare anterioară (8).

— Benzile caracteristice grupărilor $-SO_2-NH-$, $-SO_2$, $-C-S$ exociclică, precum și altor grupări, în concordanță cu datele din literatură.

Spectrofotometrie

Derivații 1,3,4-tiadiazolului sînt folosiți atît ca medicamente (diuretice, antiglaucomatoase), cît și ca antioxidanți, coloranți, agenți de complexare a metalelor, erbicizi, inhibitori de coroziune, acceleratori la vulcanizare etc. Așa se explică faptul că cercetările în domeniul acestui heterociclu iau amploare din ce in ce mai mare în ultima vreme.

Sandström (1) menționează că un studiu sistematic asupra spectrelor în I.R. ale derivaților 1,3,4-tiadiazolului nu a fost publicat pînă în prezent. Faptul ne-a determinat să acordăm o atenție specială acestei probleme în cadrul preocupărilor noastre de a sintetiza noi derivați ai 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolului, utilizînd analiza spectrală în infraroșu, atît pentru confirmarea structurii compușilor nou obținuți, cît și pentru a aduce noi date în acest domeniu mai puțin studiat.

Într-o lucrare anterioară (2) am prezentat unele date de analiză spectrală în I. R. referitor la structura compușilor din seria 2,3-di-(p-toluen-sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor sintetizați de noi.

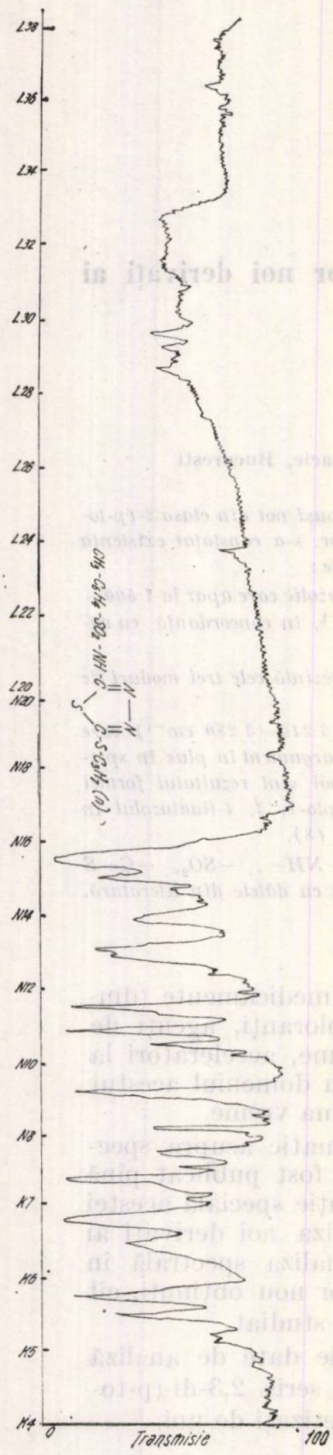


Fig. 1

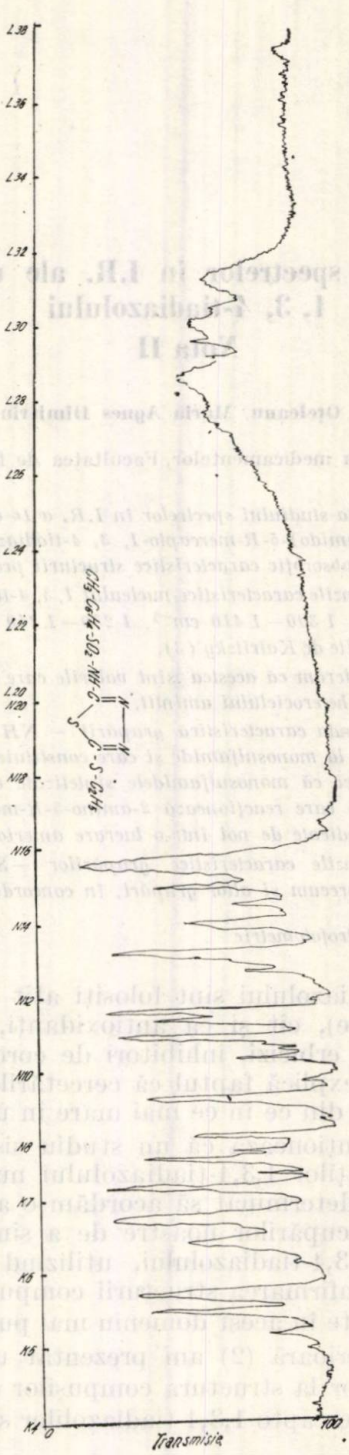


Fig. 2

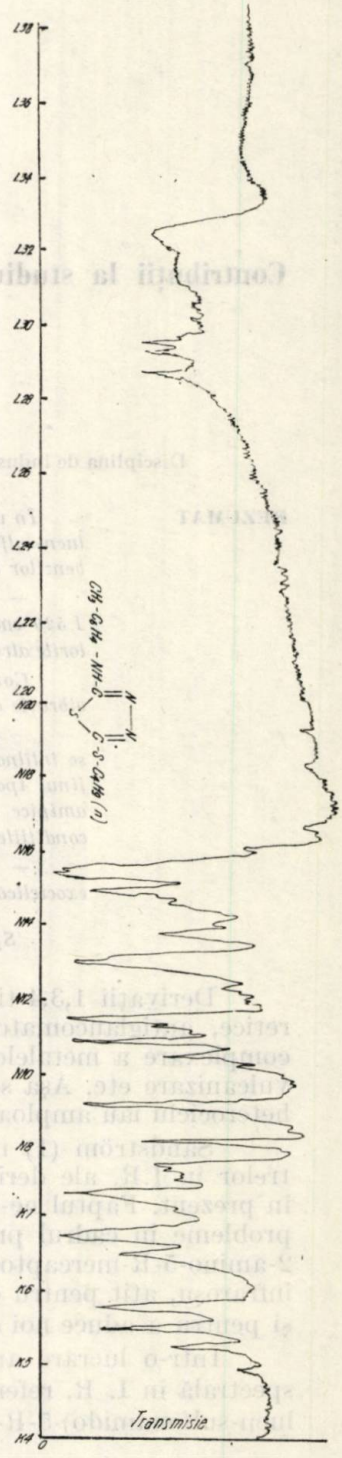


Fig. 3

În continuare, în prezenta notă ne vom ocupa cu studiul spectrofotometric al unei noi serii de sulfamide : 2-(p-toluensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli.

Spectrele în I.R. au fost determinate în domeniul cuprins între 400 și 3 600 cm^{-1} cu ajutorul unui spectrofotometru U.R.10 „Karl Zeiss", folosind tehnica comprimării în bromură de potasiu.

În figurile 1, 2, 3 sînt prezentate unele spectre obținute, celelalte fiind similare, iar în tabelul I benzile de absorbție mai caracteristice.

Spectrele obținute au pus în evidență prezența în structura compușilor noștri a diferitelor grupări caracteristice active în I.R. Astfel, am identificat benzile de absorbție ale nucleului 1,3,4-tiadiazolic substituit, care sînt cuprinse între 1 500 și 1 520 cm^{-1}, 1 390 și 1 410 cm^{-1} și 1 230—1 250 cm^{-1}, valori care reprezintă cele trei moduri de vibrație ale heterociclului nostru, în concordanță cu datele din literatură (3). De asemenea, mai apare o bandă intensă, caracteristică vibrației de deformare a nucleului 1,3,4-tiadiazolic la 550 cm^{-1} (4).

Gruparea sulfonamido este reprezentată prin benzile ce apar între 1 300 și 1 400 cm^{-1} (1 310—1 350 cm^{-1}). Menționăm în mod deosebit banda de la 1 160 cm^{-1}, caracteristică vibrației grupării $R-SO_2-N$, comună de altfel în toate spectrele compușilor noștri (5).

Semnalăm și banda de intensitate slabă de la 1 020 cm^{-1}, care reprezintă vibrația asimetrică a grupării $-SO_2$ (5).

Gruparea C—S exociclică am identificat-o prin benzile de intensitate medie de la 810—820 cm^{-1} și de intensitate puternică de la 570—580 cm^{-1} (5, 6).

Frecvențele de valență ale lui C—H apar în spectrele compușilor noștri deplasate în regiunea 2 780—3 150 cm^{-1}.

Frecvențele caracteristice grupării fenil substituite se găsesc la 670 cm^{-1} sub formă de benzi intense și de asemenea la 700—790 cm^{-1}.

Radicalul metil legat de ciclul benzenic este caracterizat printr-o bandă situată între 2 955 și 2 980 cm^{-1} și una între 2 870 și 2 880 cm^{-1}.

La compușii din această clasă se găsesc benzi de absorbție în regiunea 3 210—3 280 cm^{-1}, caracteristice vibrației de valență a grupării —NH— pe care nu le întîlnim în spectrogramele disulfamidelor analizate în nota I, cum era și de așteptat, întrucît acești ultimi compuși nu conțin gruparea —NH— (5). Atribuția grupării —NH— este de altfel în acord cu atribuțiile date frecvenței de vibrație din această regiune în toate clasele de substanțe, care conțin în molecula lor gruparea —NH— (7).

Am căutat să identificăm astfel în spectru particularitățile care diferențiază cele două clase de compuși, disulfamide (Nota I) de monosulfamide (Nota II), respectiv

$$\begin{array}{l} HN- \\ | \\ -N=G- \end{array} \quad \text{(forma iminică)}$$

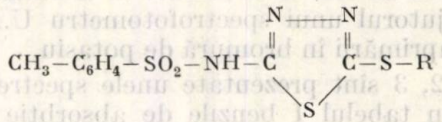
pentru prima clasă și

$$\begin{array}{l} N- \\ \| \\ -NH-C \end{array} \quad \text{(forma aminică)}$$

pentru cea de-a doua clasă.

Tabelul 1

Frecvențele absorbției în I.R. caracteristice structurii 2-(p-toluensulfonamido)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor (cm^{-1})



$R = -C_2H_5$ (3)	$R = -n.C_3H_7$ (4)	$R = -n\,C_4H_9$ (6)	Atribuiri
3 280 f.s.	3 280 s.m.	3 270 s.m.	ν (NH)
3 160 s.m.	3 165 s.m.		ν (NH)
		3 145 u.s.	ν (NH)
3 050 f.s.	3 060 f.s.	3 060 f.s.	ν (C—H) aromatic
3 020 s.	3 020 f.s.	3 025 f.s.	ν (C—H) aromatic
2 972 s.	2 970 s.	2 975 s.	ν (C—H) antisimetric alifatic
2 979 s.m.	2 880 s.	2 875 s.	ν (C—H) simetric alifatic
1 560 i.	1 560 i.	1 550 i.	ν (HN—C—S)
1 500 i.m.	1 500 i.m.	1 497 i.m.	ν (heterociclu)
1 455 m.	1 470 m.	1 460 u.m.	ν (C=N) (heterociclu)
1 400 m.o.	1 390 im.	1 400 s.	
		1 375 m.	ν (CH_3—Ph)
1 320 i.			ν (SO_2)
	1 310 i.m.	1 310 i.	ν (SO_2)
1 295 u.m.	1 295 i.		δ (C—H)
1 270 u.s.			
	1 240 s.	1 230 s.	δ (heterociclu)
1 160 i.	1 152 i.	1 150 i.	ν (SO_2) simetric
1 140 i.m.	1 140 u.m.	1 130 s.m.	
1 092 i.	1 090 i.	1 090 i.	ν (C—H) aromatic
1 072 u.s.			
1 055 s.	1 050 m.	1 050 m.	
1 046 s.m.			
1 025 s.	1 022 s.	1 022 s.	ν (SO_2) antisimetric
928 m.i.	920 i.	922 i.	ν (CH_3—Ph)
860 f.s.	860 s.		
820 m.	820 m.	820 m.i.	ν (C—S) exociclic
780 m.			Ph δ (C—H)
758 i.m.	750 m.	755 m.	Ph δ (C—H)
710 s.m.	710 s.	710 m.s.	Ph δ (C—H)
675 i.	678 i.	675 i.	ν (C—S)
645 i.m.	645 i.m.	650 i.m.	ν (C—S—R)
616 s.			
574 i.m.	575 i.	578 i.m.	ν (S—C)
550 i.m.	550 i.m.	550 i.m.	ν (heterociclu)
520 m.	525 s.	524 m.	
	514 s.		
496 s.		492 s.	
	480 s.		

Legenda: f.i. = foarte intensă
i. = intensă
m. = medie
s. = slabă
f.s. = foarte slabă
u. = umăr
heterociclu = 1, 3, 4-tiadiazol.

CONCLUZII

În urma studiului spectrelor în I.R. a 16 compuși noi din clasa 2-(p-toluen-sulfonamido)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor am constatat existența benzilor de absorbție caracteristice structurii propuse :

— Benzile caracteristice nucleului 1, 3, 4-tiadiazolic care apar la 1 500—1 520 cm^{-1}, 1 390—1 410 cm^{-1}, 1 230—1 250 cm^{-1}, în concordanță cu valorile atribuite de Katritzky (3).

Considerăm că acestea sînt valorile care reprezintă cele trei moduri de vibrație ale heterociclului amintit.

— Banda caracteristică grupării —NH— (3 210—3 280 cm^{-1}), care se întîlnește la monosulfamide și care constituie un argument în plus în sprijinul ipotezei că monosulfamidele sintetizate de noi sînt rezultatul formei aminice sub care reacționează 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolul, în condițiile indicate de noi într-o lucrare anterioară (8).

— Benzile caracteristice grupărilor — SO_2—NH—, —SO_2, —C—S, exociclic, ca și altor grupări, în concordanță cu datele din literatură.

BIBLIOGRAFIE

1. SANDSTRÖM J. — Recent Advances in the Chemistry 1, 3, 4-thiadiazoles, în : Heterocyclic Chemistry, Academic Press, New York, London, 1968, *9*, 202.
2. OȚELEANU D., DIMITRIU MARIA AGNES — Contribuții la studiul spectrelor în I.R. ale unor noi derivați ai 1, 3, 4-tiadiazolului. Nota I, *Farmacia (Buc.)*, 1976, 1.
3. KATRITZKY A. R. — Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, New York, 1963, *2*, 232—234.
4. SBRANA G., GINAMMESCHI M. — *Spectrochim. Acta*, 1966, *22*, 517.
5. NAKANISHI KOJI — Infrared Absorption Spectroscopy-Practical, Tokyo, 1964, 216.
6. BAXTER AL. — *J. chem. Soc.*, 1955, *5*, 669.
7. BELLAMY L. J. — The Infrared Spectra of Complex Molecules, London, 1959.
8. OȚELEANU D., DIMITRIU MARIA AGNES — Noi derivați din seria 2-(p-toluen-sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor cu activitate biologică, *Farmacia (Buc.)*, 1975, *XXIII*, 1, 25.

Articol intrat în redacție la 22.IV.1976

Indicele de clasificare : 615.761

SUMMARY

D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — CONTRIBUTIONS TO STUDY OF THE SPECTRA IN INFRARED LIGHT OF SOME NEW 1, 3, 4-THIADIAZOL DERIVATIVES. NOTE II

Study of the infrared spectra of 16 new compounds of the 2-(p-toluene-sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol class showed the existence of absorption bands characteristic of the structure proposed :

— Bands characteristic of the 1,3,4-thiadiazol nucleus appearing at 1500—1520 cm^{-1}, 1390—1410 cm^{-1} and 1230—1250 cm^{-1}, in keeping with the values attributed by Katritzky. These values may be considered to represent the three modes of vibration of the heterocycle mentioned.

— A band characteristic of the NH group (3210—3280 cm^{-1}) encountered in monosulfamides, and which represents a further argument lending support to the assumption that the newly synthetized monosulfamides result from the aminic form in which 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol reacts under the conditions indicated in an earlier work.

— Bands characteristic of the —SO_2—NH, SO_2, exocyclic —C—S groups and of other groups, in agreement with published data.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Мария-Агнес Димитриу — К ВОПРОСУ ИНФРА-КРАСНОГО СПЕКТРА НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА. СООБЩЕНИЕ II

В результате исследования инфракрасного спектра 16 новых производных класса 2-(p)-толуен-сульфонамидо (-5-Р-меркапто-1,3,4-тиадиазолов было констатировано существование абсорбционных полос, характерных для предполагаемых структур:

— Полосы характерные для ядра 1,3,4-тиадиазола, которое появляется при 1500—1520 $см^{-1}$, 1390—1410 $см^{-1}$, 1230—1250 $см^{-1}$—в соответствии со значениями, которые установил Катрицкий (3).

Авторы считают, что эти значения представляют собой 3 аспекта вибрации вышеупомянутых гетероцитов.

Полоса характерная для группировки — NH — (3210—3280 $см^{-1}$) которая встречается в моносульфамидах и которая является добавочным аргументом в пользу предположения, что синтезированные авторами моносульвамиды являются результатом аминовой формы, в рамках которой реагируют 2-амино-5-Р-меркапто-1,3,4-тиадиазолы в указанных авторами в предыдущей работе условиях (8).

— Полосы характерные для группировок — SO_2 — NH, SO_2 экзоцикческий C—S, а также и для других группировок — в соответствии с данными из литературы.

Noi cercetări în seria derivaților acidului nicotinic

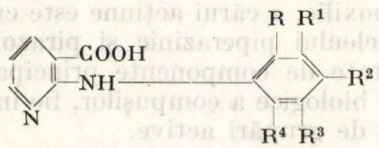
V. Zotta, Margareta Popescu, Georgeta Coca, Violeta Lupu, Aurelia Nica

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *S-au preparat o serie de noi derivați ai acidului nicotinic și ai esterului etilic corespunzător, prin grefarea N-fenil-piperazinei, N-m-trifluormetil-fenil-piperazinei și 4-amino-pirazolonei în poziția 2 pe inelul piridinic. Structura compușilor, dedusă prin sinteză, a fost confirmată prin analiză spectrală în I.R.*

Acidum nicotinicum
Antiinflamatoare

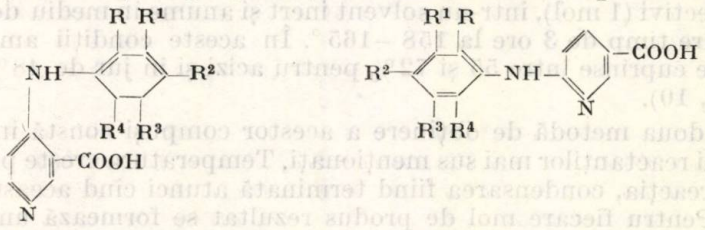
În ultimii ani a apărut o nouă clasă de medicamente cu acțiune antiinflamatoare din grupa acizilor 2-anilino-nicotinici cu formula generală (1, 2, 3);



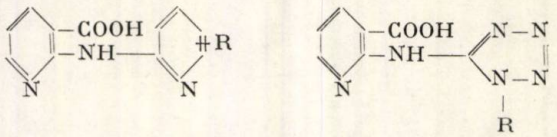
$R = R^1 - H$; Br; Cl; $-OH$; $-CH_3$; $-CF_3$; $-NO_2$
$R^2 = H$; CL; $-OC_2H_5$; $-COOCH_3$; $-NO_2$
$R^3 = H$; Br; $-OCH_3$; $-CH_3$; $-NO_2$
$R^4 = H$; $-CH_3$; $-NO_2$

Dintre acești compuși, acidul 2-(m.trifluor-anilino)-nicotinic (niflurii, acidul niflumic), acidul 2-(2′, 3′-dimetil-anilino)-nicotinic (U. P. 74) și acidul 2-(2′-metil-3′-cloroanilino)-nicotinic (Clonixin) au fost introduși în terapeutică și sînt folosiți în reumatismul degenerativ — inflamator, precum și în poliartrita reumatoidă.

Rezultatele favorabile obținute în această clasă de medicamente au condus cercetările la noi serii de compuși, acizi 4-anilino-nicotinici și 6-anilino-nicotinici, cu proprietăți antiinflamatoare superioare (4, 5, 6):



În 1970 R. Aries obține noi derivați și acidului nicotinic : acizii 2-(2′-piridil-amino)-nicotinici și 2-(5′-tetrazolil-amino)-nicotinici cu formula generală (7, 8) :



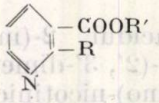
R — Cl; $-CH_3$; $-OCH_3$; $-CF_3$; $-NO_2$

În urma experimentărilor farmacodinamice și clinice efectuate asupra compușilor mai sus menționați, s-a constatat că există o strînsă legătură între structura chimică și acțiunea lor antiinflamatoare (2, 4, 5). Această acțiune este mai puternică decît a acidului nicotinic ca atare, datorîndu-se introducerii grupărilor fenil-amino, piridilamino- și tetrazolilamino. Prezența grupării carboxilice în molecula produșilor este indispensabilă, lipsa ei producînd o scădere substanțială a activității ; prin esterificarea ei sau prin transformare în grupare amidică se constată o intensificare a acțiunii (9).

Pe baza celor expuse și în continuarea cercetărilor noastre anterioare, am preparat o serie de noi derivați ai acidului nicotinic și ai esterului său etilic, grefînd în poziția 2 a inelului piridinic, N-fenil-piperazina, Nm-trifluormetil-fenil-piperazina și 4-amino-pirazolona.

Prin experimentarea farmacodinamică a acestor produși vom putea urmări în ce măsură prezența acestor heterocicli potențează activitatea nucleului piridin-3-carboxilic, a cărui acțiune este cunoscută. Astfel se va putea lămuri rolul nucleului piperazinic și pirazolonic asupra acțiunii compușilor, fie în calitate de componente principale, care influențează comportarea activității biologice a compușilor, fie în calitate de suporturi moleculare, purtătoare de grupări active.

Am obținut cinci compuși noi necitați în literatura de specialitate, pe care am putut să o consultăm (tabelul I).

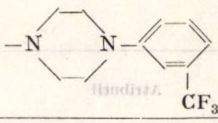
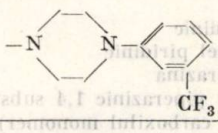
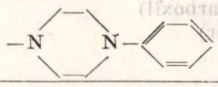
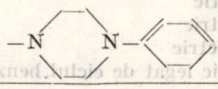
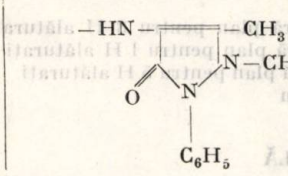


Sinteza acestor compuși s-a efectuat prin analogie cu datele din literatură, prin două metode :

a. Prima metodă constă în condensarea acidului 2-clor-nicotinic sau a esterului său etilic (1 mol) cu 4-amino-antipirină sau cu derivații de piperazină respectivi (1 mol), într-un solvent inert și anume în mediu de o-xilen, prin încălzire timp de 3 ore la 158—165 °. În aceste condiții am obținut randamente cuprinse între 55 și 72% pentru acizi și în jur de 48% pentru esteri (1, 5, 10).

b. A doua metodă de obținere a acestor compuși constă în topirea amestecului reactanților mai sus menționați. Temperatura crește pe măsură ce are loc reacția, condensarea fiind terminată atunci cînd aceasta începe să scadă. Pentru fiecare mol de produs rezultat se formează un mol hidracid, de aceea este preferabil să se folosească 2 moli de bază pentru fiecare mol de acid 2-clor-nicotinic sau ester, pentru a tampona acidul

Tabelul I

Nr. crt.	R	R'	Formula brută
1		H	$C_{17}H_{16}N_3O_2F_3$
2		$-C_2H_5$	$C_{19}H_{20}N_3O_2F_3$
3		H	$C_{16}H_{17}N_3O_2$
4		$-C_2H_5$	$C_{18}H_{21}N_3O_2$
5		H	$C_{17}H_{16}N_4O_3 \cdot HCl$

clorhidric rezultat. Prin această metodă am obținut randamente cuprinse între 64,5 și 66,6% (5, 2, 4).

În cazul obținerii esterilor, considerăm că este de preferat cea de-a doua metodă, deoarece conduce la randamente superioare și purificarea produșilor se face mult mai ușor. Condițiile de preparare a acestor compuși fiind asemănătoare, în partea experimentală vom reda numai prepararea acidului 2-(4'-m. trifluor-metil-fenil-l'-piperazinil)-nicotinic și a esterului său, prin cele două metode, iar pentru ceilalți vom indica numai constantele fizice și randamentele respective.

Pentru obținerea acestor compuși a fost necesară sinteza următorilor intermediari: acidul 2-clor-nicotinic și esterul etilic corespunzător, N-fenil-piperazina, N-m-trifluor-metil-fenil-piperazina și 4-amino-antipirina.

Acidul 2-clor-nicotinic a fost preparat după metoda indicată de E. C. Taylor și A. J. Crovetti (11).

Esterul etilic al acidului 2-clor-nicotinic a fost obținut prin clorurarea N-oxidului-acidului-nicotinic (12) cu pentaclorură de fosfor în prezența oxiclorurii de fosfor, obținîndu-se clorura acidului respectiv și tratarea acesteia cu alcool absolut (13).

Prepararea N-fenil-piperazinei a fost descrisă în lucrarea noastră anterioară (14).

N-m-trifluor-metil-piperazina a fost preparată conform indicațiilor din literatură (15).

Pentru stabilirea structurii noilor compuși s-au efectuat atît determinările cantitative necesare, cît și analiza spectrală în I.R.

Cele mai caracteristice benzi ale grupărilor principale sînt redate în tabelul II.

Tabelul II

cm^{-1}	Atribuții
3 030,3 040	ν C—H piridinic
695,980	pulsație inel piridinic
1 450, 1 470, 1 485	δ C—N piperazina
1 270, 1 285, 1290	heterociclu piperazinic 1,4 substituit
1 737, 1 752	ν C=O (din carboxilul monomer)
3 535, 3 540, 3 541	ν OH (din carboxil)
1 740, 1 742	ν C=O (ester)
1 716	ν C=O
3 320	ν NH
3 070, 3 075, 3 080, 3 095	ν CH aromatic
1 000, 995	ν C—F simetric
1 300, 1 315	ν C—F asimetric
1 130, 1 160, 1 170	ν CF_3 simetric legat de ciclul.benzenic
1 440, 1 445	ν $CH_2—CH_2$
792, 800	δ CH în afară plan pentru 3 H alăturați
865, 860	δ CH în afară plan pentru 1 H alăturați
690, 740	δ CH în afară plan pentru 5 H alăturați
1 190, 1 195, 1 235, 1 255	δ CH în plan

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Produșii intermediari citați mai jos au fost sintetizați după datele din literatură (11, 12, 13, 14, 15):

— *N-oxidul acidului nicotinic* —cristale galbene; p.t.=249°; Rdt.= = 83,3%; literatura indică p.t. = 249°; Rdt. = 70—80%.

— *Acidul 2-clor-nicotinic* — cristale, p.t. = 193°; Rdt. = 43,3%; literatura indică p.t. = 193°; Rdt. = 41%.

— *Esterul etilic al acidului 2-clor-nicotinic* — lichid incolor; p.f. = = 81°/2 mm; Rdt. = 44,6%; literatura indică p.f. = 78°/1 mm; Rdt. = = 48,5%.

— *Bromhidrat de N-m-trifluor-metil-fenil-piperazina* — pulbere albă, cristalină; p.t. = 251°; Rdt. = 55%; literatura indică p.t. = 251°; Rdt. = 55%.

— *N-fenil-piperazina* — lichid; p.f. = 135—137°/4 mm; Rdt. = = 65%; literatura indică lichid cu p.f. = 135—137°/4 mm și 131°/3 mm; Rdt. = 42%.

1. *Acidul 2-(4'-m. trifluor-metil-fenil-1'-piperazinil)-nicotinic.*

a) Într-un balon, prevăzut cu refrigerent ascendent și termometru se introduc 4,6 g (0,02 moli) N-m-trifluor-metil-fenil-piperazină, 3,15 g (0,02 moli) acid 2-clor-nicotinic și 5 ml o-xilen anhidru. Amestecul se încălzește timp de 3 ore pe baia de ulei, menținîndu-se temperatura între 160 și 165°. Se îndepărtează o-xilenul la presiune redusă. Se obțin 5 g; Rdt. = 55%; p.t. = 60° (alcool 50°).

Paiete incolore, solubile la rece în etanol, metanol, eter etilic, cloroform, benzen, xilen, la cald solubile în : eter de petrol, practic insolubile în apă.

	Calculat	*Găsit*
greutate moleculară = 351,33	C% = 58,11	C% = 58,31
	H% = 4,59	H% = 4,71
	N% = 11,96	N% = 12,10
	F% = 16,22	F% = 16,40

2) *Esterul etilic al acidului 2-(4'-m-trifluor-metil-fenil-1'-piperazinil) nicotinic.*

a) Într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent și termometru se introduc 4,60 g (0,02 moli) N-m-trifluor-metil-fenil-piperazină, 3,7 g (0,02 moli) ester etilic al acidului 2-clor-nicotinic și 5 ml o-xilen anhidru. Amestecul se încălzește timp de 3 ore pe baia de ulei, menținîndu-se temperatura între 160 și 165 °. Se îndepărtează o-xilenul la presiune redusă. Se obțin 3,5 g; Rdt. = 46; 6%; p.f. = 108—110 °/3 mm. Lichid uleios, solubil în : etanol, acetonă cloroform, benzen, dioxen, acetat de etil; este insolubil în apă și în ligroină.

b) Într-un balon prevăzut cu refrigerent de aer și termometru se introduc 9,20 g (0,04 moli) N-m-trifluor-metil-fenil-piperazină și 3,7 g (0,02 moli) ester etilic al acidului 2-clor-nicotinic. Se încălzește amestecul pînă la 260 °. Reacția este terminată cînd temperatura începe să scadă. Topitura este apoi tratată cu o soluție de carbonat de sodiu 10%. Se separă un ulei care, după spălare cu apă, se extrage cu benzen. Soluția benzenică se usucă pe sulfat de sodiu anhidru. Se îndepărtează apoi benzenul la presiune redusă. Se obțin 5 g; Rdt. = 66,6%; p.f. = 108—110°/3 mm.

	Calculat	*Găsit*
Greutatea moleculară = 379,23	C% = 60,12	C% = 60,30
	H% = 5,27	H% = 5,47
	N% = 11,06	N% = 11,20
	F% = 15,03	F% = 15,23

În mod asemănător au fost preparați :

3. *Acidul 2-(4'-fenil-1'-piperazinil)-nicotinic.*

a) Rdt. = 70,4%; p.t. = 105—106° (alcool 50°).

Paiete incolore, solubile la rece în etanol, metanol, cloroform, la cald în ligroină și benzen, practic insolubile în apă.

	Calculat	*Găsit*
Greutatea moleculară = 283,33	C% = 67,83	C% = 67,98
	H% = 6,05	H% = 6,15
	N% = 14,84	N% = 14,95

4. *Esterul etilic al acidului 2-(4'-fenil-1'-piperazinil)-nicotinic*

a) Rdt. = 48,3%; p.f. = 120°/2 mm

b) Rdt. = 64,5%; p.f. = 120°/2 mm.

Lichid uleios, solubil în etanol, metanol, cloroform, benzen, acetonă, eter etilic, practic insolubil în apă.

		Calculat	*Găsit*
Greutatea moleculară = 311,38	C%	= 69,43	C% = 69,63
	H%	= 6,80	H% = 7,05
	N%	= 13,49	N% = 13,65

5. *Clorhidratul acidului 2-(1'fenil-2', 3'-dimetil-pirazol-5'-on-4'-il)-amino-nicotinic*

a) Rdt. = 70%; p.t. = 220° (cloroform). Cristale solubile la rece în apă, etanol, metanol, solubile la cald în cloroform; insolubile în eter, benzen, acetonă, xilen.

		Calculat	*Găsit*
Greutatea moleculară = 239,46	C%	= 56,64	C% = 56,82
	H%	= 4,75	H% = 4,85
	N%	= 15,54	N% = 15,66
	Cl%	= 9,83	Cl% = 9,96

CONCLUZII

În continuarea cercetărilor noastre anterioare am sintetizat 5 compuși noi, derivați ai acidului nicotinic și ai esterului său etilic, grefînd în poziția a 2-a a inelului piridinic N-fenil-piperazina, N-m-trifluormetil-fenil-piperazina și 4-amino-pirazolona. Acești compuși nu sînt citați în literatura de specialitate pe care am putut să o consultăm.

Au fost stabilite condițiile de sinteză, s-au efectuat determinările cantitative necesare, precum și analizele spectrale în I.R.

Experimentările farmacodinamice sînt în curs de efectuare.

BIBLIOGRAFIE

1. HOFFMANN GH., FAURE A. — *Bul. Soc. chim. franc.*, 1966, 7, 2 316.
2. SCHERLOCK M., SPERBER N. — *Bv. En.*, 1969, 1, 147, 701 — *C.A.*, 1969, 71, 13 023.
3. ARIES R. — *Bv. Fr.*, 1969, 1, 564, 849 — *C.A.*, 1970, 72, 78, 884.
4. SCHERLOCK M. BLOOMFIELD H., SPERBER N., NOCHTCALDWELL N. J. — *Bv. U.S.*, 1968, 366, 640 — *C.A.*, 1969, 71, 61. 232.
5. SCHERLOCK M., SPERBER N. — *Bv. En.*, 1969, 1, 147, 702 — *C.A.*, 1969, 71, 61 220.
6. LITTELL R., SMITH J. M., ALLEN D. S. — *Bv. En.*, 1969, 1070, 620 — *C.A.*, 1969, 72, 106 387.
7. ARIES R. — *Br. Fr.*, 1969, 1, 580, 956 — *C.A.*, 1970, 72, 132 536.
8. ARIES R. — *Bv. Fr.*, 1970, 1, 584, 861 — *C.A.*, 1971, 74, 13 634.
9. BOISSIER J. R., FICHELLE P. J., HOROKOVA Z. — *Thérapie*, 1967, *22*, 1, 157.
10. EVANS D., HALLWOOD K. S., CASHIN C. H., JACKSON H. — *J. med. Chem.*, 1967. *10*, 3, 428 — C.A., 1967, 67, 43 655.
11. TAYLOR E. C., CROVETTI A. J. — *J. org. Chem.*, 1954, 19, 1 637.
12. CLEMO C. R., KOENIG A. — *J. chem. Soc. Lond.*, 1949, 8, 231.
13. SLIMA H. — *Bull. Soc. chim. franç.*, 1970, 2, 631.
14. POPESCU MARGARETA — *Farmacia (Buc.)*, 1967, *15*, 4, 229.
15. CREIGTHON M. A., WRAGG R. W., MAXWELL R. D. — *Bv. U.S.*, 1967, 3, 326, 916 — *C.A.*, 1967, 67, 64 436.

Articol intrat în redacție la 22.VII.1976.

Indicele de clasificare: 615.739. PP.

SUMMARY

V. Zotta, Margareta Popescu, Georgeta Coca, Violeta Lupu, Aurelia Nica — NEW INVESTIGATIONS ON THE NICOTINIC ACID DERIVATIVE SERIES

A series of new derivatives of nicotinic acid and of the corresponding ethylic ester were prepared by grafting N-phenyl-piperazine, N-m-trifluormethyl-phenyl-piperazine and 4-amino-pyrazolon in position 2 on the pyridin ring. The structure of the compounds deduced by synthesis was confirmed by spectral analysis in infrared light.

Studiul fizico-chimic al interacțiunii dintre acidul boric și unele antibiotice

I. Grecu, Dudutz Gyöngyi

Facultatea de farmacie, Cluj și Facultatea de farmacie, Tg. Mureș

Descoperirea unui nou antibiotic cu conținut de bor (1) Boromicyna, aplicarea unor derivați cu bor în terapia tumorilor, precum și obținerea altor substanțe biologic active cu conținut de bor au actualizat problema chimic-farmacodinamică a acestui element.

Se cunoaște de asemenea faptul că sub forma acidului boric, borul este folosit în practica medicală de peste 200 ani (2). Principalele utilizări ale acidului boric erau ca sedativ (*Sal sedativum Hombergi*), spasmolitic și diuretic. Ca antiseptic a fost introdus de Lyster în anul 1875.

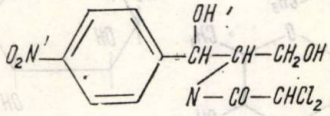
Deoarece s-a dovedit, în condiții experimentale, că este relativ inactiv, în ultima parte a experienței acidul boric este utilizat în limite mai restrînse (3). Pe de altă parte s-a dovedit că absorbit în cantități mari devine toxic. Doza letală la sugari este de 0,8—3 g, iar la adulți între 12—30 g; la un consum în jur de 1 g apar semne de intoxicație (2).

În practica farmaceutică acidul boric este utilizat mai mult ca substanță ajutătoare în sisteme-tampon (în diverse picături de ochi, de nas și urechi), deci în concentrații mai mici și pe suprafețe mici.

În lucrarea de față am încercat să redăm studiul unor amestecuri medicamentoase care conțin acid boric alături de antibioticele mai des utilizate în practica farmaceutică.

Asocierile de medicamente din practica farmaceutică ridică multe probleme privind activitatea farmacodinamică, modificările fizice și chimice care apar în momentul asocierii sau sub acțiunea altor factori (lumină, pH, temperatură etc.) suferite de substanțele asociate. Din această cauză nu este indiferent ce fel de medicamente asociem, proporția dintre ele și forma farmaceutică în care sînt înglobate.

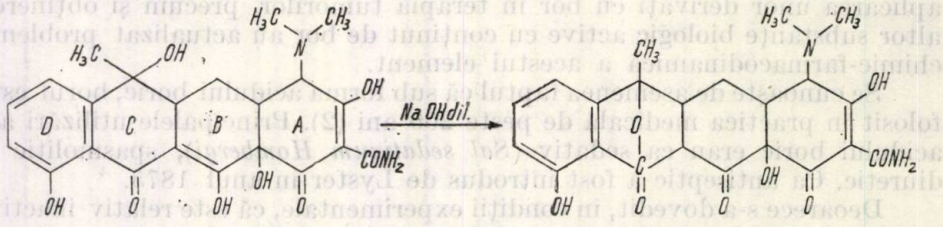
Antibioticele cele mai utilizate în picăturile de ochi sînt cloramfenicolul (4—9), tetraciclina hidroclorică (10, 11), sulfatul de kanamicină (12, 13) și lactobionatul de eritromicină (14, 15). Aceleași antibiotice sînt utilizate și în picături de nas, de urechi, precum și în loțiuni dermice.



(I)

Cloramfenicolul (I) sub formă de soluţie apoasă este stabil în mediu slab acid. Între pH 2—7 se descompune încet prin hidroliză (16). Procesul descompunerii hidrolitice este accelerat de creşterea temperaturii. Stabilitatea soluţiei de cloramfenicol depinde de asemenea şi de pH (17). În diferite sisteme-tampon (fosfat mono- şi disodic; citrat de sodiu-acid citric; acetat de sodiu-acid acetic) hidroliza cloramfenicolului s-a dovedit a fi mai accentuată. În schimb, în prezenţa soluţiei-tampon de acid boric-borat de sodiu această hidroliză este net diminuată (18). Soluţia de cloramfenicol astfel tamponată se dovedeşte mult mai stabilă la sterilizare şi la stocare. După James şi Leach (19) această stabilizare s-ar datora formării unui complex cloramfenicol-boric.

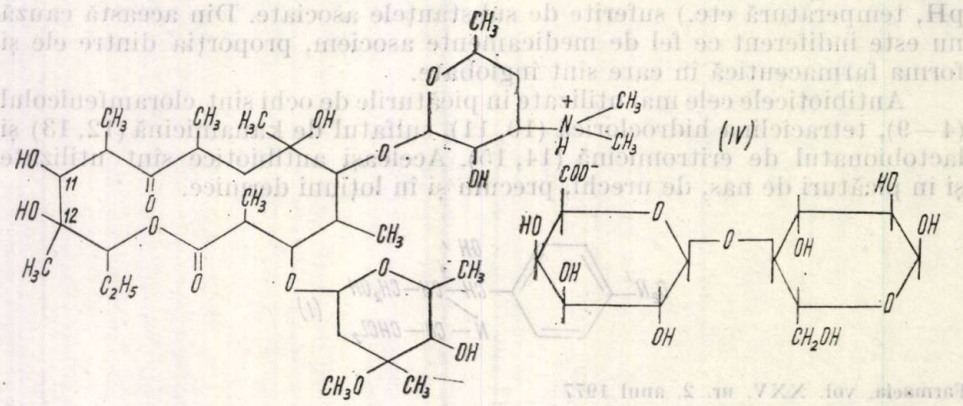
Tetraciclina sub formă de săruri se dizolvă uşor în apă, iar stabilitatea acestor soluţii depinde de asemenea de pH (20). S-a dovedit că soluţia este foarte stabilă la pH 3. În mediu de hidroxid de sodiu diluat, tetraciclina suferă o descompunere caracteristică, cu formarea unei legături lactonice conform reacţiei ce urmează (21):



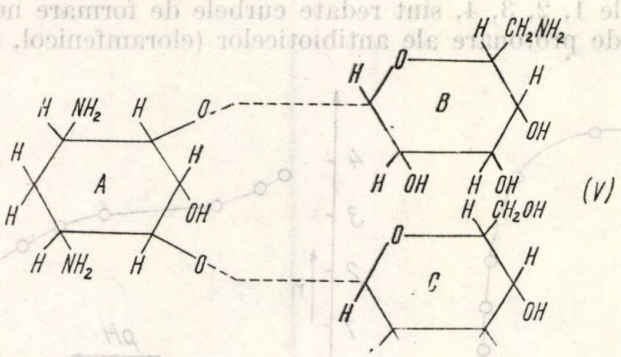
(II) Tetraciclină (III) Apotetraciclină

Din cauza faptului că posedă atomi donori de electroni prezintă tendinţa de a forma complecşi (22). Un astfel de derivat cu borul este descris în literatură (23), menţionîndu-se caracterul de antibiotic cu proprietăţi specifice.

Lactobionatul de eritromicină (sarea acidului lactobionic) cu eritromicina (IV) se dizolvă bine în apă (24) şi poate fi stabilizat cu acidul boric datorită formării unui complex în poziţia C_{11}—C_{12} (19). Literatura menţionează şi studii efectuate asupra acestui complex concomitent cu studierea intimă a structurii moleculei de eritromicină (15).



Kanamicina (V) sub formă de sare sulfurică (24) este de asemenea solubilă în apă. Din punct de vedere chimic este un glucozid compus din dezoxistreptomicină, 6-amino-6-dezoxi-D-glucoză și altă aminohexoză (24).



(V)

Posedînd grupări hidroxilice și hidroximetilenice are posibilitatea de a forma chelați cu acidul boric, avînd cicluri de cinci sau șase atomi.

Cunoscute fiind aceste fapte am considerat necesar să ne ocupăm de interacțiunea chimică dintre acidul boric și aceste antibiotice, utilizînd măsurători de pH.

PARTEA EXPERIMENTALA

Interacțiunea dintre acidul boric și antibioticele enumerate, cu referire la valoarea constantelor de formare a eventualilor chelați formați, s-a studiat prin măsurători de pH cu ajutorul unui pH-metru electronic universal „Radelkis OP 204/1" prevăzut cu electrozi de sticlă-calomel, etalonat pe scara de pH 0—14 la temperatura de 23 °.

Pentru a avea o măsură cantitativă a tendinței de formare de combinație complexă, respectiv a stabilității complecșilor formați în sistemul antibiotic-acid boric s-au calculat constantele de formare conform teoriei Bjerrum (25—27).

Pentru aceasta, în probe separate, s-a urmărit variația de pH la adaos de hidroxid de sodiu la 25 ml soluție de antibiotic (cloramfenicol, tetraciclină, eritromicină, kanamicină) de diferite concentrații. Determinările s-au repetat și pentru adaos de acid boric în așa fel ca să avem un raport de 1 parte acid boric : 10 părți antibiotic, respectiv 1 parte acid boric : 5 părți sau 2 părți antibiotic.

Toate soluțiile inițiale au avut forță ionică constantă prin adăugare de clorură de potasiu, iar hidroxidul de sodiu adăugat, lipsit de carbonat, avea aceeași concentrație, ca și cea a antibioticului.

Pentru a putea aplica metoda de calcul Bjerrum am fost nevoiți să determinăm în prealabil valorile constantelor de protonare ale antibioticelor respective.

Se ține cont de variațiile de pH înregistrate la adăugarea soluției de hidroxid de sodiu peste soluția de antibiotic și aplicînd metoda potențiometrică în aflarea constantelor de protonare (26) cu ajutorul formulei :

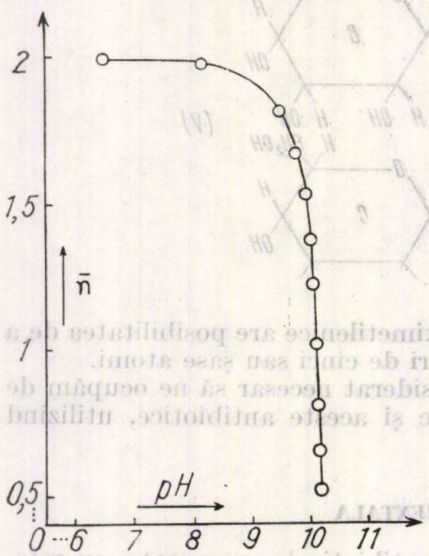
$$\bar{n} = \frac{(n - a) \cdot C_{H_nL} + [HO^-] - [H^+]}{C_{H_nL}}$$

astfel se obţin datele necesare trasării „curbelor de formare" ale substanţelor protonate în coordonatele $\bar{n}$, respectiv pH de pe care, la anumite valori de $\bar{n}$ (0,5 ; 1,5 ; 2,5 ; 3,5), se pot citi logaritmii constantelor de protonare ale antibioticelor respective.

În figurile 1, 2, 3, 4, sînt redate curbele de formare necesare citirii constantelor de protonare ale antibioticelor (cloramfenicol, clorhidrat de tetraciclină, lactobionat de eritromicină şi, respectiv, sulfat de kanamicină). Valorile obţinute sînt următoarele :

— pentru cloramfenicol

$$k_1 = 1{,}76 \cdot 10^{10}$$
$$k_2 = 9{,}55 \cdot 10^{9}$$



← *Fig. 1.* — Curba de formare a protonării cloramfenicolului calculată din curba de titrare.

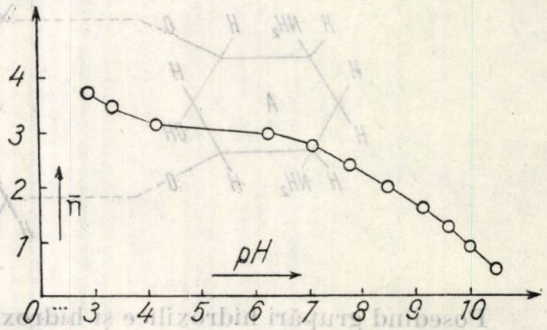


Fig. 2. — Curba de formare a protonării clorhidratului de tetraciclină calculată din curba de titrare.

Fig. 3. — Curba de formare a protonării lactobionatului de eritromicină calculată din curba de titrare.

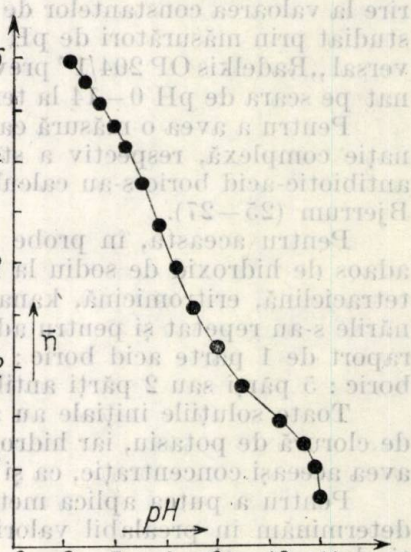


Fig. 4. — Curba de formare a protonării → sulfatului de kanamicină calculată din curba de titrare.

— pentru clorhidratul de tetraciclină ;

$$k_1 = 3{,}58 \cdot 10^{10}$$
$$k_2 = 1{,}63 \cdot 10^{9}$$
$$k_3 = 1{,}89 \cdot 10^{7}$$
$$k_4 = 1{,}99 \cdot 10^{3}$$

— pentru lactobionatul de eritromicină ;

$$k_1 = 1{,}51 \cdot 10^{10}$$
$$k_2 = 1{,}18 \cdot 10^{10}$$
$$k_3 = 4{,}50 \cdot 10^{9}$$
$$k_4 = 3{,}18 \cdot 10^{8}$$

— pentru sulfatul de kanamicină :

$$k_1 = 3{,}55 \cdot 10^{11}$$
$$k_2 = 1{,}26 \cdot 10^{10}$$
$$k_3 = 3{,}63 \cdot 10^{8}$$
$$k_4 = 5{,}01 \cdot 10^{7}$$
$$k_5 = 6{,}02 \cdot 10^{6}$$

Menționăm faptul că în literatura consultată numai în cazul tetraciclinei am aflat valorile constantelor de protonare (21,28) care au corespuns perfect cu cele obținute de noi.

Fiind în posesia constantelor de protonare ale antibioticelor menționate s-a putut trece apoi la calculul — cu ajutorul teoriei Bjerrum de formare în trepte a complecșilor — la calculul constantelor de formare a complecșilor formați în sistemele antibiotic-acid boric.

Din consumul suplimentar de bază utilizat la titrări s-a calculat numărul de moli de ligand, numărul mediu de liganzi $\bar{n}$ angajați în complex și numărul de moli de liganzi liberi.

Ținînd cont de valoarea constantelor de protonare, de numărul mediu de liganzi angajați în complex, se ajunge, prin inlocuiri succesive, la formule generale necesare calculării concentrațiilor liganzilor liberi :

$$[\text{Cloramfenicol}^{2-}] \frac{(n_L - n_{NaOH}) \cdot 1000}{(16{,}8 \cdot 10^{19}[H^+]^2 + 1{,}76 \cdot 10^{10}[H^+] + 1)(V + \Delta V)}$$

$$(T^{4-}) = \frac{(n_L - n_{NaOH}) \cdot 1000}{(2{,}15 \cdot 10^{30}\,[H^+]^4 + 1{,}08 \cdot 10^{27}[H^+]^3 + 5{,}85 \cdot 10^{19}\,[H^+]^2 + 3{,}58 \cdot 10^{10}\,[H^+] + 1) \cdot (V + \Delta V)}$$

$$(K^{5-}) = \frac{(n_L - n_{NaOH}) \cdot 1000}{(16{,}23 \cdot 10^{29}\,[H^+]^3 + 4{,}47 \cdot 10^{21}\,[H^+]^2 + 3{,}55 \cdot 10^{11}\,[H^+] + 1)\,(V + \Delta V)}$$

$$(E^{4-}) \frac{(n_L - n_{NaOH}) \cdot 1000}{(2{,}55 \cdot 10^{38}\,[H^+]^4 + 8 \cdot 01 \cdot 10^{29}\,[H^+]^3 + 1{,}78 \cdot 10^{20}\,[H^+]^2 + 1{,}51 \cdot 10^{10}\,[H^+] + 1) \cdot (V + \Delta V)}$$

Reprezentînd grafic valorile lui $\bar{n}$ în funcție de logaritmul negativ al concentrației ligandului liber, se obțin curbele de formare din figurile 5, 6, 8 și 9 ale sistemelor luate în lucru. De pe curbele de formare la valorile lui $\bar{n} = 0{,}5$; 1,5 ; 2,5 pot fi citite valorile logaritmice ale constantelor de formare, în domeniile de pH corespunzătoare.

Figura 5 reprezintă perechile de curbe de formare ale sistemelor 10 cloramfenicol : 1 parte acid boric (curba a) și, respectiv 5 părți cloramfenicol : 1 parte acid boric (curba b) din domeniul de pH 7—10. Valorile medii ale constantelor de formare sînt :

$$K_1 = 1{,}07 \cdot 10^{6} \quad \text{și} \quad K_2 = 3{,}16 \cdot 10^{4}$$

Figura 6 se referă la perechile de valori $\bar{n}$ și $-\log [T^{4-}]$ (curbele de formare) din domeniul de pH cuprins între 7 și 10. Din măsurătorile efectuate s-ar obține formarea a doi complecși în raportul molar 1 : 1 și 1 : 2 cu valorile constantelor de formare :

$$K_1 = 2{,}68 \cdot 10^5 \qquad K_2 = 4{,}28 \cdot 10^3$$

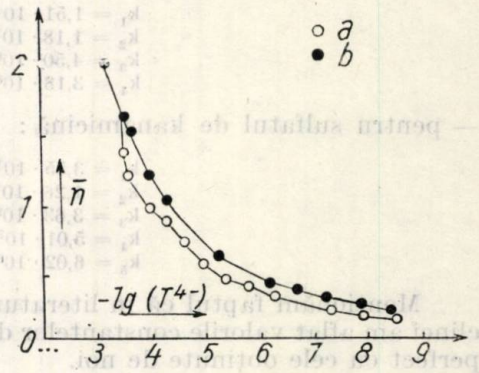


Fig 6 — Curbele de formare ale complecșilor tetraciclină-acid boric calculate din curbele de titrare în exces de tetraciclină

← *Fig. 5.* — Curbele de formare ale complecșilor cloramfenicol-acid boric calculate din curbele de titrare

După cum se vede, în acest caz, complecșii se formează în mediu slab alcalin, cînd devine posibilă forma lactonică a tetraciclinei și ca atare acești complecși s-ar forma cu apotetraciclina rezultată în acest mediu.

Ținînd seama de această observație ne-am pus problema interacțiunii existente între tetraciclină și acid boric lucrînd într-un mare exces de acid boric.

Aplicînd aceeași metodă de calcul și luînd în considerare prima constantă de protonare a acidului boric s-a dedus formula de calcul necesară trasării curbei de formare a complecșilor rezultați în acest amestec.

În figura 7 s-au reprezentat perechile de curbe de formare ale sistemelor 10 acid boric : 1 parte tetraciclină, respectiv 5 părți acid boric ; 1 parte tetraciclină (curba a, respectiv curba b) din domeniul de pH 3,50—8. Valorile medii ale constantelor de formare calculate cu ajutorul datelor citite de pe figura 7 sînt :

$$K_1 = 2{,}58 \cdot 10^7 \quad \text{și} \quad K_2 = 2{,}66 \cdot 10^4$$

Diferența dintre valorile constantelor de formare obținute în sistemul cu exces de tetraciclină și, respectiv, de acid boric se datorește, probabil, existenței celor două forme dependente de valoarea pH-ului (apotetraciclina în mediu alcalin, respectiv tetraciclina, în mediu acid).

Figura 8 redă curbele de formare ale complecșilor formați din interacțiunea lactobionatului de eritromicină cu acidul boric. Domeniul de exis-

tență al acestora este în intervalul de pH 7—10, iar valorile celor tre complecși obținuți sînt :

$$K_1 = 3{,}98 \cdot 10^8; \quad K_2 = 1{,}88 \cdot 10^6; \quad K_3 = 3{,}40 \cdot 10^5$$

Primul complex în raportul molar 1—1 s-ar forma între grupările hidroxilice din poziția C_{11}—C_{12} ale eritromicinei și cele ale acidului boric ;

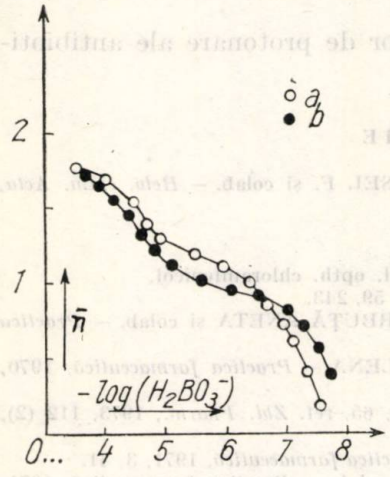


Fig. 7

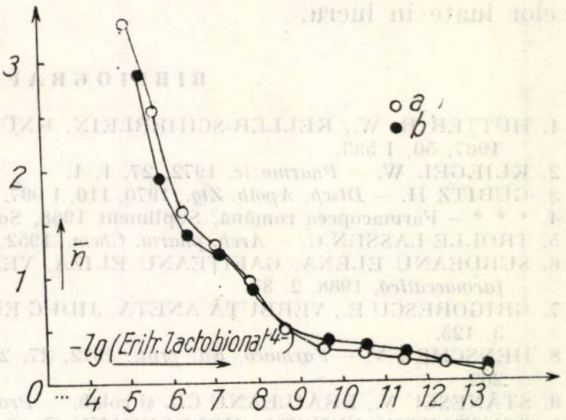


Fig. 8

Fig. 7. — Curbele de formare ale complecșilor acid boric-tetraciclină calculate din curbele de titrare în exces de acid boric.

Fig. 8. — Curbele de formare ale complecșilor lactobionat de eritromicină-acid boric calculate din curbele de titrare.

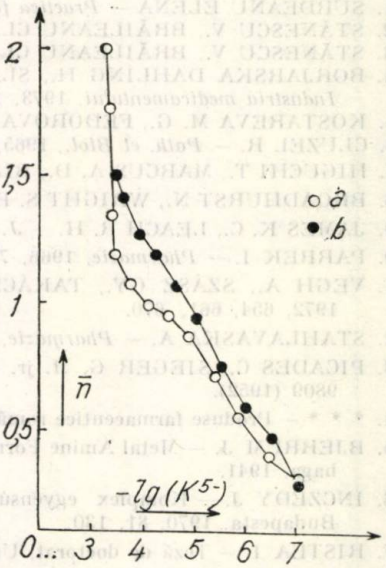


Fig. 9

Fig. 9. — Curbele de formare ale complecșilor sulfat de kanamicină-acid boric calculate din curbele de titrare.

cea de a doua și cea de a treia moleculă de acid boric ar fi legată de acidul lactobionic ce intră în compoziția lactobionatului de eritromicină.

De pe curbele de formare redate în figura 9 pot fi citite și apoi calculate valorile constantelor de formare ale complecșilor kanamicin-borici, rezultați în domeniul de pH alcalin (8,5—10,80). Aceste valori sînt :

$$K_1 = 1{,}62 \cdot 10^6 \quad \text{și} \quad k_2 = 2{,}03 \cdot 10^3$$

CONCLUZII

1. S-a studiat interacţiunea dintre acidul boric cu cloramfenicol, clorhidrat de tetraciclină, lactobionat de eritromicină şi sulfat de kanamicină.

2. S-au dedus raporturile de combinare dintre reactanţi.

3. S-au determinat valorile constantelor de formare ale complecşilor respectivi.

4. S-au determinat valorile constantelor de protonare ale antibioticelor luate în lucru.

BIBLIOGRAFIE

1. HÜTTER R. W., KELLER-SCHIERLEIN, KNÜSEL F. şi colab. — *Helv. chim. Acta*, 1967, 50, 1 533.
2. KLIEGEL W. — *Pharmazie*, 1972, 27, 1, 1.
3. GUBITZ H. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1970, 110, 1 097.
4. * * * — Farmacopeea română, Supliment 1968, Sol. opth. chloramfenicol.
5. TROLLE LASSEN C. — *Arch. pharm. Chem.*, 1952, 59, 243.
6. SURDEANU ELENA, GAFIŢEANU ELIZA, VERBUŢĂ ANETA şi colab. — *Practica farmaceutică*, 1968, 2, 87.
7. GRIGORESCU E., VERBUŢĂ ANETA, JIDUC ELENA — *Practica farmaceutică*, 1970, 3, 125.
8. HENSCHEL V. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1972, 27, 2, 65, ref. *Zbl. Pharm.*, 1973, 112 (2), 202.
9. STĂNESCU V., BRĂILEANU CL. şi colab. — *Practica farmaceutică*, 1971, 3, 41.
10. CONSTANTIN VENERA, MOLDOVEANU O. şi colab. — *Practica farmaceutică*, 1971, 3, 81.
11. SURDEANU ELENA — *Practica farmaceutică*, 1968, 1, 1.
12. STĂNESCU V., BRĂILEANU CL. şi colab. — *Practica farmaceutică*, 1974, 27.
13. STĂNESCU V., BRĂILEANU CL. şi colab. — *Practica farmaceutică*, 1975, 48.
14. BORJARSKA DAHLING H., SLAWINSKI W. — *Wiad. Chem.*, 1972, 26, 2, 81 ; ref *Industria medicamentului*, 1973, 1, 25.
15. KOSTAREVA M. G., FEDOROVA A. N. — *Khim. Farm. Zh.*, 1968, 2, 46—49.
16. CLUZEL R. — *Path. et Biol.*, 1965, 13, 92.
17. HIGUCHI T., MARCUS A. D., BIAN C. D. — *J. Amer. pharm. Ass. Sci.*, 1954, 43, 129.
18. BROADHURST N., WRIGHT S. E. — *Aust. J. Pharm.*, 1949, 40, 106.
19. JAMES K. C., LEACH R. H. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1970, 22, 612.
20. PARREK I. — *Pharmazie*, 1966, 7, 418.
21. VEGH A., SZÁSZ GY., TAKÁCS M. — Gyógyszerészi Kémia, Medicina, Budapesta, 1972, 654, 661, 670.
22. STAHLAVASKA A. — *Pharmazie*, 1972, 27, 7, 456.
23. PICADES C., SIEGER G. M. jr. — U.S.A.P. 2 603 584 v. 15.7.1952 ; ref. C. A. 46, 9809 (1952).
24. * * * — Produse farmaceutice româneşti, Ed. medicală, Bucureşti, 1970, 225—230.
25. BJERRUM J. — Metal Amine Formation in Aqueous Solution, P. Haase and Son, Copenhaga, 1941.
26. INCZÉDY J. — Komplex egyensúlyok analitikai alkalmazása. Műszaki Kőnyvkiadó, Budapesta, 1970, 81, 130.
27. RISTEA I. — Teză de doctorat, Univ. Babeş Bolyai, Cluj, 1973.
28. SILLEN G. L., MARTELL A. E. — Stability Constants, Special Publ. nr. 17, Londra, The Chemical Society, Burlington House N. 1 (1964), 726. din A. ALBERT, C. W. REES, *Nature*, 1956, 177, 433.

Articol intrat în redacţie la 1.XI.1976.

Indicele de clasificare : 615.779.93 : 615.777.61

Pansament fluid antiseptic spray și gel-unguent pentru arsuri și plăgi

E. Pușcaru, Silvia Boteanu, Dorina Țuchel, I. San Marina

REZUMAT

Problema preparatelor destinate tratamentului arsurilor este deficitară atît la noi, cît și pe plan mondial.

În urma cercetărilor complexe efectuate prin asocierea substanțelor menționate (alcool polivinilic, propilenglicol, derivați organomercurici, săruri de amoniu cuaternar) s-au obținut preparate care au fost supuse controlului fizico-chimic, microbiologic și sondajului clinic.

Autorii propun utilizarea produselor obținute în tratamentul arsurilor și plăgilor, produse care și-au demonstrat eficiența.

Produsele realizate tind să înlocuiască pansamentele din fibrele textile sau fibrele artificiale, neadecvate unui tratament rațional.

Arsurile pielii la adulți și copii constituie afecțiuni foarte frecvente și adeseori grave prin consecințele ce pot urma.

Datele statistice arată că sute de mii de oameni mor anual în lume din cauza arsurilor provocate de agenți termici, chimici, electrici, actinici etc.

Aproximativ 9% din bolnavii suferind de arsuri și neîngrijiți corespunzător sînt susceptibili de cancerizare.

Sindromul denumit „boala arșilor" poate avea urmări negative asupra întregului organism. Astfel, arsurile care cuprind peste 10% din suprafața tegumentelor, sînt însoțite și de starea de șoc, caracterizată printr-o tulburare a activității cardiovasculare, respiratorii, digestive și renale.

În aceste condiții, asocierea tratamentului general cu cel local poate salva viața bolnavilor. Tratamentul local al arsurilor face parte integrantă din acțiunea complexă de deșocare.

O mare atenție se acordă tratamentului arsurilor la copii, care au o evoluție mai gravă decît la adulți.

Pentru stabilirea unor tratamente raționale, eficiente, este necesară o colaborare permanentă între chirurgi, clinicieni și farmaciști.

Pentru tratamentul arsurilor, cu 5 000 de ani în urmă în China se folosea decoctul de frunze de ceai; la greci și romani erau larg folosite grăsimile animale și vegetale, iar în epoca modernă se folosesc substanțe cu taninuri, mierea și diferite substanțe chimice: soluții de săruri halogenate, coloranți antiseptici, sulfamide, antibiotice, corticosteroizi, încorporate în vehicule grase, alcoolice, apoase etc.

---

* Comunicare făcută la Congresul național de farmacie, București, 1973.

Literatura de specialitate recentă semnalează utilizarea unor polimeri sintetici care cu apa pot da soluții cu vîscozitate variată (derivați de metil- și etilceluloză, polivinil-alcooli, dextran etc.) cu proprietăți fizico-chimice și plastice remarcabile.

În acest sens, urmărind obținerea unor forme farmaceutice destinate tratamentului arsurilor și plăgilor infectate, ne-am fixat asupra următoarelor substanțe :

Polivinilalcoolul, polimer cu numeroase funcții oxidrilice puternic polare, solubil în apă și polioli, dă soluții stabile, cu vîscozitate de la fluid la gel, în funcție de cantitatea de polimer utilizată. Deoarece polivinilalcoolul nu favorizează dezvoltarea microorganismelor și fungilor, avînd chiar acțiune inhibantă, el constituie un vehicul activ, foarte indicat pentru acoperirea arsurilor, zonelor infectate sau plăgilor.

Propilenglicolul, lichid limpede, fără miros, de consistența glicerolului, miscibil cu apa și cu solvenți organici, dă reacție neutră în soluție, nu reacționează cu substanțele pe care le dizolvă, inhibînd de asemenea creșterea microorganismelor.

Nitratul și boratul de fenilmercur, *septonex*, *dequadin* sau alte săruri de amoniu cuaternar sînt bactericide și antifungice chiar și în diluții mari.

Clorbutanolul (*triclormetilpropanol*) posedă atît acțiune antiseptică, cît mai ales anestezică locală și este frecvent utilizat în tratamentul afecțiunilor dermice.

Substanțele anterior menționate le-am utilizat pentru obținerea celor două forme farmaceutice, efectuînd numeroase încercări pentru precizarea cantităților optime.

Înainte de întrebuințare, substanțele au fost identificate prin reacții prevăzute de farmacopee și s-a controlat puritatea lor farmaceutică.

Polivinilalcoolul poate fi identificat prin reacții specifice alcoolilor secundari, datorită numărului mare de astfel de grupări oxidrilice din structură.

În privința preparării celor două forme farmaceutice, menționăm că alcoolul polivinilic pulbere se presară în strat fin deasupra apei ; după 24 de ore, cînd pulberea s-a îmbibat uniform se încălzește ușor, pînă se obține soluția omogenă ; clorbutanolul se dizolvă în prealabil într-un lichid organic volatil, derivații organo-mercuriali în apă, dequadin în propilenglicol, iar alți derivați de amoniu cuaternar, conform indicațiilor.

Întreaga operație de preparare se efectuează în condiții aseptice, urmărindu-se ca pH-ul produselor finale să fie apropiat de neutralitate.

Pentru dispersarea formei fluide se folosesc :

— mijloace semifixe, constînd în butelii metalice cu gaze comprimate și dispozitive de pulverizare ;

— mijloace mobile de tipul autosifonului, încărcate cu gaze propulsoare.

Controlul bacteriologic. Literatura de specialitate demonstrează valoarea bactericid-bacteriostatică și fungistatică a unor substanțe de sinteză (derivați organo-mercuriali, săruri de amoniu cuaternar etc.).

Dequadin (Efisol) — introdus în Farmacopeea britanică sub denumirea de Dequalinium — acetat și clorură — este una dintre substanțele frecvent utilizate în acest scop.

Spectrul de acțiune al unor asemenea compuși se întinde asupra germenilor gram-pozitivi, gram-negativi, paraziți, dermatofiți, *Trichomonas* etc.

În lucrarea noastră sînt redate rezultatele obținute experimental prin determinări efectuate cu cele două preparate.

Inițial s-a determinat acțiunea antibacteriană și antifungică a soluției de Dequalin 0,50% în propilenglicol, față de germeni gram-pozitivi, gram-negativi și tulpini de fungi din genul *Candida* și *Trichophyton*.

Ca metodă de lucru s-a utilizat metoda diluțiilor în bulion simplu, realizîndu-se concentrații de la 25 la 0,001 mg.

Fiecare serie de tuburi s-a însămînțat cu 0,1 ml din cultura de cercetat în vîrstă de 18—24 de ore la temperatura de 37 ° în bulion, diluată 1 : 1 000 în soluție izotonică de clorură de sodiu.

S-a pregătit cîte un martor din fiecare tulpină, folosindu-se aceeași aglomerare de microorganisme și citindu-se rezultatele după 24 de ore de termostatare la 37 °.

Pentru tulpinile de *Candida* s-a folosit mediul Sabouraud, însămînțarea seriilor făcîndu-se cu 0,1 ml din cultura de 48 de ore diluată 1 : 1000, de asemenea în soluție izotonică de clorură de sodiu. Citirea rezultatelor s-a făcut după o termostatare de 48 de ore la 32 °.

Pentru tulpinile de dermatofiți, culturile au fost menținute 7 zile, rezultatele fiind interpretate după termostatare de 5—7 zile.

Rezultatele obținute prin aceste determinări reprezintă concentrația minimă inhibitoare a soluției de Dequadin 0,50% în propilenglicol asupra microorganismelor luate în lucru și sînt calculate în micrograme pe ml mediu, fiind redate în tabelul I (anexă).

Tabelul I

Dequadin (Efisol soluție 0,50% în propilenglicol), concentrație minimă inhibitoare

Microorganism experimentat	Interval de timp	
	24 ore	7 zile
Staphylococcus aureus	0,31	0,31
Staphylococcus aureus Oxford	0,31	0,31
Staphylococcus aureus 209	0,31	0,31
Sarcina lutea	0,01	0,02
Streotococcus faecalis	1,50	3,00
Bach. coli	3,15	6,25
Bach. coli Brux.	6,25	6,25
Haemophylus influenzae	12,50	12,50
Pseudomonas aeruginosa	50,0	50,0
Proteus vulgaris	25,0	50,0
Salmonella typhi	6,25	6,25
Salmonella paratyphy	25,0	50,0
Mycobacterium phlei	3,12	6,25
Bacillus subtilis	0,15	0,31
Candida albicans	—	3,15
Candida krusei	—	3,15
Candida tropicalis	—	3,15
Microsporum canis	—	1,56
Trichophyton mentagrophytes	—	3,15
Trichophyton rubrum	—	3,15

În continuare, s-a urmărit acțiunea bacteriostatică a preparatelor I și II, asupra *Staphylococcus aureus*.

Activitatea bacteriostatică s-a verificat prin punerea în contact 1 : 3 și 24 de ore, la temperatura de 37 °, a unei suspensii de stafilococ în

soluție de clorură de sodiu tamponată la pH 7,2, avînd diferite concentrații de substanță activă (Dequadin 0,5; 0,025; 0,0125; 0,0062 și 0,0031 g). S-a folosit pentru determinări tulpina de *Staphilococcus aureus* 1 : 10 în concentrații de 100 milioane pe ml soluție.

S-a lucrat de asemenea și cu Dequadin și Clorbutanol, precum și cu polivinilalcool în concentrații variate.

Ca martor de creștere s-a ales *Staphylococcus aureus* în soluție de clorură de sodiu. Rezultatele experimentărilor sînt redate în tabelul II (anexă).

Tabelul II

Microorganism test: *Staphylococcus aureus*	Dequadin (Efisol) conc. %	Perioada de incubație		
		1 oră	3 ore	24 ore
	0,050 g	0	0	0
	0,025 g	0	0	0
	0,0125 g	0	0	0
	0,0062 g	0	0	0
	0,0031 g	24	17	0
Polivinilalcool + Dequadin (Efisol)				
	0,050 g	0	0	0
	0,025 g	0	0	0
	0,0125 g	0	0	0
	0,0062 g	0	0	0
	0,0031 g	14	11	0
Polivinialcool + Dequadin (Efisol) + Clorbutanol				
	0,050 g	0	0	0
	0,025 g	0	0	0
	0,0125 g	0	0	0
	0,0062 g	0	0	0
	0,0031 g	19	0	0

Din rezultatele obținute se desprinde faptul că Dequadin, în concentrație de 0,05—0,0062%, este capabil să lizeze *S. aureus* în concentrație de 10 milioane germeni; concentrația de 0,0031% în substanță activă sterilizează cultura numai după contact de 24 de ore.

Soluția cu clorbutanol 0,05% sterilizează cultura cu 10 milioane germeni *Staphylococcus aureus*, de asemenea numai după contact de 24 de ore.

Polivinilalcoolul în concentrație 5% nu influențează *Staphylococcus aureus*, dar concentrații mai mari de 5% împiedică dezvoltarea germenilor după 24 de ore de contact, ceea ce confirmă datele experimentale din literatură.

Din datele obținute de noi rezultă că Dequadin în concentrație de 0,025% și 0,05% sterilizează total culturile de *Staphylococcus aureus* aflate în concentrație de 10—100 milioane pe ml soluție experimentată.

Sondajul clinic al celor două produse a fost efectuat la Spitalul central de copii, București, pe 30 de cazuri de arsuri de gradul I, II, III, atît ca pansament obișnuit, cît și ca pansament de protecție după operațiile de grefare.

În toate arsurile de gradul II s-a obținut o vindecare *per primam*, cu o epidermizare de bună calitate, tegumentele noi fiind suple, curate, lipsite de foliculită sau de tendințe cheloide.

Sub acest aspect metoda este net superioară oricăror alte procedee clasice de pansament. În același timp, durata de evoluție a leziunilor a fost scurtată de la aproximativ trei săptămîni prin procedeele clasice, la 10—15 zile, prin aplicarea peliculei (formula I).

În arsurile de gradul II, interesînd parțial și hipodermul, pelicula are avantajul de a proteja perfect suprafața interesată, împiedicînd infecția și transformînd leziunile inițiale de gradul II în leziuni de gradul III.

În arsurile de gradul III, pansamentul ocluziv prin peliculă are avantajul că poate izola perfect zona interesată de combustie și de a menține o asepsie perfectă pînă la detașarea necrozei. Detașarea acesteia se obține de asemenea într-un timp mai scurt, iar în absența fenomenelor inflamatorii locale, suprafața restantă după eliminarea necrozei se pretează la o grefare imediată.

Ca pansament de protecție, după aplicarea de grefă, față de procedeele clasice, care nu asigură o integrare completă a grefelor, procentul obținut în clinica noastră variind între 70 și 90%, protecția grefelor fiind pansamentul ocluziv cu peliculă asigură integrarea mai bună între 80 și 100% și în același timp scurtează timpul de evoluție postoperatorie.

Grefele aplicate sînt menținute aderente prin peliculă, ceea ce împiedică fenomenele de frecare și împiedică deci eliminarea grefei.

Tehnica pansamentului în ambele cazuri este mult simplificată și ușor suportată de bolnavi.

În pansamentele arsurilor de gradul II, o singură aplicare a peliculei s-a dovedit suficientă în cele mai multe cazuri. Rareori am fost obligați să întărim pelicula după 48—72 de ore, menținînd-o apoi pînă la sfîrșitul evoluției cazului respectiv.

Rezultă o mare economie de timp, o eficiență economică evidentă față de metodele clasice, iar traumatizarea bolnavilor este evitată în foarte mare măsură, întrucît nu sînt necesare schimbări frecvente de pansament.

Acțiunea anestezică a pansamentului se instalează rapid, chiar în cursul aplicării peliculei și este completă după consolidarea acesteia, ceea ce contribuie considerabil la evitarea sau combaterea stărilor de șoc neurogen.

CONCLUZII

Urmărind obținerea unor forme farmaceutice adecvate pentru tratamentul infecțiilor dermice, plăgilor și arsurilor, s-au realizat două preparate pe bază de polivinilalcool, unul sub formă fluidă, al doilea sub formă de gel-unguent, ambele lavabile.

Produsele realizate tind să înlocuiască pansamentele din fibre textile sau fibre artificale, incomode și adesea generatoare de infecții trenante.

Controlul microbiologic, ca și sondajul clinic, permit aprecierea valorii celor două preparate, destinate utilizării pe scară largă în cilnicile și spitalele de specialitate.

BIBLIOGRAFIE

1. MARINESCU VOINEA — Tratamentul arsurilor, Ed. Acad. R.P.R., 1953.
2. FISHBURN A. G. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1955.
3. SZYMANSKA A. — *Acta Pol. pharm.*, 1962, 4.
4. STEPANENKO B. M., BLAGOVIDOVA I. A., BELOVA O. I. — *Apt. Delo*, 1963, 2.
5. * * * — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1963, 18.

6. * * * — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1964, 8.
7. * * * — *Dermat.-Vener. (Buc.)*, 1967, 4.
8. * * * — *Appl. Microbiol.*, 1969, 1.
9. NEUGODOV P. P. şi colab. — ***Himiko farm. J.***, 1969, 3, 7.
10. PASQUIER şi colab. — **Prevenirea şi tratamentul infecţiei în arsurile copilului.** *Ann. Chir.*, 1970, 24 (15, 16, 17, 18).

Articol intrat în redacţie la 12.II.1976.

Indicele de clasificare : 616—001.17—085

SUMMARY

E. Puşcaru, Silvia Boteanu, Dorina Tuchel, I. San Marina — FLUID ANTISEPTIC SPRAY AND GEL OINTMENT DRESSINGS FOR BURNS AND WOUNDS

Products for the treatment of burns represent a deficient problem throughout the world. By complex association of several substances (polyvinyl alchohol, organomercuric derivatives, quaternary ammonium salts) several products were obtained, which then tested by physico-chemical and microbiological methods and by a pilot clinical study.

The efficiency of these products has been demonstrated and the authors propose their use in the clinic for the treatment of burns and wounds.

The present trend is to substitute these products for the cotton gauze or artificial fiber dressings, inadequate for a rational treatment.

РЕЗЮМЕ

Е. Пушкару, Сильвия Ботяну, Дойна Цукел, И. Сан Марина — АНТИСЕПТИЧЕСКАЯ ЖИДКАЯ ШПРЕЙ-ПОВЯЗКА И МАЗЬ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВ И РАН

Вопрос препаратов для лечения ожогов продолжает оставаться неразрешенным как у нас, так и в мировых масштабах.

На основании комплексных исследований путем сочетания различных препаратов — поливиниловый спирт, пропилен гликол, органические ртутные производные, четвертичные соли амония — были получены препараты, которые подверглись физикойхимическому и микробиологичсекому контролю и проверке путем клинических зондирований.

Авторы предлагают использовать полученные препараты для лечения ожогов и ран — эти препараты доказали свою действенность.

Эти препараты могут заменить повязки из текстильных и искусственных волокон, не всегда соответствующих рациональному лечению.

Contribuții privind aplicațiile cromatografiei pe strat subțire în domeniul unor derivați fenotiazinici

I. Identificarea și controlul de calitate în funcție de valorile Rf și comportarea la detectare

R. Vasiliev*, Ștefania Enache*, T. Constantinescu**
Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice, București

REZUMAT

Au fost stabilite și sistematizate condițiile care permit identificarea prin cromatografie pe strat subțire (în funcție de valorile Rf și comportarea la detectare) a zece compuși fenotiazinici curent folosiți în terapeutică (substituiți în pozițiile 2 și 10). Aceleași condiții oferă posibilitatea identificării sulfoxizilor corespunzători, eventual și altor produși de degradare. Acizii organici (malic, maleic și fumaric) care în unele cazuri salifiază bazele fenotiazinice pot fi și ei identificați pe această cale.

Cromatografie cu straturi subțiri
Phenothiazinum

Clasa compușilor fenotiazinici a prezentat și prezintă un deosebit interes pentru numeroase domenii de activitate.

Dintre metodele analitice aplicate curent în cazul compușilor fenotiazinici monosubstituiți (în 10) și/sau disubstituiți (în 2 și 10) cele cromatografice prin caracteristicile lor s-au dovedit a fi cele mai adecvate. În cadrul acestora, diferitele variante ale cromatografiei de lichide (evidențiind în mod special cromatografia pe strat subțire și cea de înaltă presiune pe coloană), prezintă avantaje certe comparativ cu cromatografia în faza gazoasă. Aceasta este limitată ca urmare a transformărilor termice care pot avea loc pe coloană, în special în situația derivaților de tip sulfoxid și N-oxid (1—3).

Pe de altă parte, spre deosebire de cromatografia de înaltă presiune pe o coloană [aplicată și în cazul de față (4,5)] care este o metodă scumpă, deoarece, în general, implică aparatură și tehnică la laborator costisitoare, cromatografia pe strat subțire (C.S.S.) oferă rezultate la fel de bune cu o tehnică de laborator ușor accesibilă. Așa se și explică numeroasele aplicații ale C.S.S. în domenii diferite, cînd s-a reușit a fi rezolvate probleme dificile privind amestecuri complexe de compuși fenotiazinici (6—13).

* Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice, str. Av. Sănătescu, nr. 48, București.
** Centrul de chimie fizică, str. Galați, nr. 31, București.

Pornind de la aceste considerente, cercetările noastre și-au propus de a aborda prin C.S.S. două aspecte generale :

— posibilitatea de a identifica rapid și simplu o serie de derivați fenotiazinici 10-monosubstituiți și 2,10-disubstituiți curent folosiți în terapeutică și aplicațiile C.S.S. în domeniul controlului de calitate (al purității) acestor compuși.

Cercetările menționate s-au impus deoarece, în ceea ce privește primul aspect (al identificării), cu toate că în literatura de specialitate se găsesc numeroase indicații (6—13) ele nu sînt suficient de sistematizate și/sau nu oferă soluții simple de reprodus. În ceea ce privește cel de al doilea aspect (controlul purității), în literatura de specialitate se găsesc menționate mult mai puține date practice (9—11, 14).

1. PARTEA EXPERIMENTALĂ

1.1. COMPUȘII UTILIZAȚI ÎN EXPERIMENTĂRI SE GĂSESC MENȚIONAȚI ÎN TABELUL I

Puritatea lor s-a verificat atît prin tehnicile curente (punct de topire, dozare), cît și prin C.S.S.

Sulfoxizii II′ — XI′ (R_2 = SO, tabelul I) s-au obținut prin două procedee (a și b) ; sulfoxizii XI″ și XI‴ provin de la firma Sandoz.

a) *Prin sinteză* modificînd metoda citată (15) în cazul altor derivați fenotiazinici : ~ 2 g compus (II—XI, R_2 = S, tabelul I) s-au dizolvat în 50 ml etanol 95% adăugîndu-se apoi 10 ml acetonă și 10 ml H_2O_2 30% ; în continuare, s-a refluxat amestecul ~ 15 minute pe baia de apă, lăsîndu-se apoi să stea la temperatura camerei timp de ~ 24 de ore. Sulfoxidul format (II′ — XI′, R_2 = SO, tabelul I) s-a obținut sub formă brută prin concentrarea soluției la ~ 10 ml (prin distilare) și adaos ulterior de eter etilic (cînd compusul precipită). După decantarea soluției, cristalele de sulfoxid au fost purificate prin reprecipitare cu eter dintr-o soluție alcoolică concentrată (operația s-a repetat de ~ 2—3 ori).

b) *Prin reacția de oxidare* „in situ" *a compușilor II—XI* R_2 = *S, tabelul I*). Această reacție s-a efectuat direct pe linia de start a cromaptolplăcii și va fi detaliată în lucrările următoare (16).

Primul procedeu (a) conduce la sulfoxizii II′ — XI′ (R_2 = SO, tabelul I) sub formă salifiată. Cel de al doilea (b), conduce la aceiași sulfoxizi dar, sub formă de baze. Identitatea lor a fost verificată spectral în U.V. (9) și printr-o reacție de tipul :

$$\text{Sulfoxid } (R_2 = SO) \underset{\text{Oxid.}}{\overset{\text{Red.}}{\rightleftharpoons}} \text{Sulfură } (R_2 = S)$$

Procedeul al doilea (b) poate fi aplicat și în vederea obținerii substanței standard direct pe linia de start a cromatoplăcii [înaintea analizei propriu-zise a probei pentru care se caută eventuala prezență a sulfoxidului (16)]. Astfel, acest mod de lucru este recomandat în analizele privind controlul purității compușilor și/sau în alte situații din care pot rezulta sulfoxizii (de exemplu : în studiile privind metabolismul compușilor, în cercetările referitoare la stabilitatea lor etc.).

1.2. CONDIȚII DE SEPARARE C.S.S. ȘI DE DETECTARE A COMPUȘILOR SEPARAȚI

Suport (*fază staționară*) : a) Silicagel G sau H (Merck) grosime strat ~ 250 μ în scopuri analitice și ~ 500 μ în scopuri preparative. Cromatoplăcile s-au uscat ~ 1 h în atmosfera camerei și apoi ~ 1 h în etuvă la 110° ; b) plăci 20/20 cm cu silicagel GF 254, gata preparate (D. C. Fertigplatten, Merck), grosime strat ~ 250 μ care nu au mai fost activate.

Developant (*fază mobilă*) : S_1 = n—heptan-benzen-acetonă-metanol (2 : 4 : 3 : 1 v/v/v/v) ; S_2 = eter de petrol (30—60°)-benzen-acetonă-metanol (2 : 4 : 3 : 1 v/v/v/v) ; S_3 = metanol-apă (9 : 1 v/v) S_4 = benzen-cloroform-metanol-acid acetic glacial (5 : 3,5 : 1 : 0,5 v/v/v/v) ; S_5 = = benzen-cloroform-metanol-acid acetic glacial (4,5 : 2 : 3 : 0,5 v/v/v/v) ; S_6 = benzen-acetonă-etanol-amoniac 25% (5 : 4 : 0,5 : 0,5 v/v/v/v).

Developarea cu $S_1 - S_5$ s-a făcut în atmosferă nesaturată ; cea cu S_6, în atmosferă saturată cu vaporii developantului (~ 15 minute).

În toate cazurile, developarea s-a efectuat ascendent unidimensional.

Detectare (*evidențierea compușilor separați*) :

D_1 = după fluorescența în lumina U.V. (la 254 și 360 nm) ; D_2 = = vapori de iod ; D_3 = R. Dragendorff (17) ; D_4 = H_2SO_4 conc. în etanol (1 : 1 v/v) la rece sau HCl 25% (soluție apoasă), tot la rece ; D_5 = R. Marquis (11) (20 ml H_2SO_4 25% + 0,1 ml formaldehidă) ; D_6 = soluție apoasă 5% de $FeCl_3$; D_7 = soluție apoasă alcalină 0,25% $KMnO_4$ (24).

1.3. IZOLAREA PRIN C.S.S. PREPARATIVĂ A ACIDULUI MALEIC ȘI A BAZEI LIBERE ÎN CAZUL COMPUSULUI IV

Pe plăci cromatografice preparate cu Silicagel H (Merck), folosind ca developant sistemul neutru S_3, s-a separat IV ca bază liberă (Rf $\simeq$ 28, tabelul II) de acidul maleic (Rf $\simeq$ 0, tabelul II). După separare, baza liberă s-a eluat cu etanol, solventul fiind îndepărtat sub vid. Acidul maleic s-a eluat cu apă (caldă) care a fost apoi îndepărtată prin distilare sub vid obținîndu-se un concentrat în $\sim 0,5$ ml. Din acesta, prin evaporare la temperatura camerei, s-a obținut acidul maleic cristalin.

Determinarea punctelor de topire (la capilar) a arătat : pentru acidul maleic 134° [citat 133° (19)] ; pentru IV — bază 128° [citat 124—127° [19)].

2. REZULTATE ȘI DISCUȚII

2.1. IDENTIFICARA COMPUȘILOR II—XII

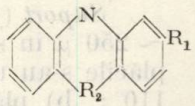
În vederea identificării compușilor II—XII cercetările noastre au urmărit următoarele obiective :

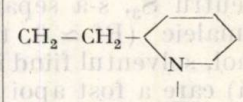
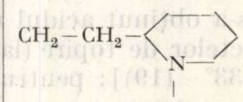
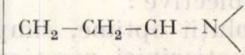
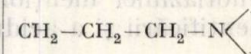
— găsirea unor soluții optime, simple și reproductibile de indentificare a produșilor fenotiazinici menționați, în funcție de valorile Rf ;

— posibilitatea identificării și a acidului organic care a salifiat baza fenotiazinică ;

— găsirea unor soluții comode de detectare care, corelate cu valorile Rf, să permită certificarea identității compușilor.

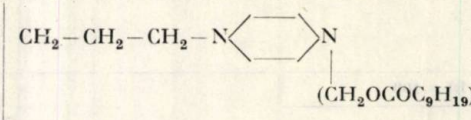
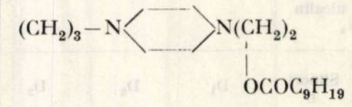
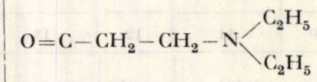
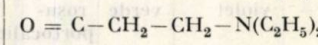
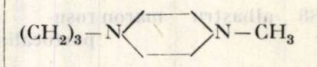
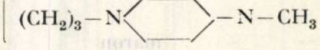
Ca urmare, pentru separarea compușilor II—XII au fost testate mai multe condiții experimentale : o fază staționară (silicagelul) și cinci ames-



Nr. crt.	Compusul	R_1	R_2	R	Sistem S_1
1	2	3	4	6	6
I	Fenotiazina	H	S		80
II	Clorpromazin clorhidrat	Cl	S	$CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	50
III	Clorpromazin maleat	Cl	S	$CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	50
III′	Clorpromazin sulfoxid	Cl	SO	$CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	7
IV	Levomepromazin maleat	OCH_3	S	$CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$	52
IV′	Levomepromazin sulfoxid	OCH_3	SO	$CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$	10
V	Tioridazin clorhidrat	SCH_3	S		40
V′	Tioridazin sulfoxid	SCH_3	SO		6
VI	Romergan maleat	H	S	$CH_2-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$	43
VI′	Romergan sulfoxid	H	SO	$CH_2-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$	7,5
VII	Trifluoperazin diclorhidrat	CF_3	S		38
VII′	Trifluoperazin sulfoxid	CF_3	SO		0
VIII	Triflupromazin clorhidrat	CF_3	S	$CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	50
VIII′	Triflupromazin sulfoxid	CF_3	SO	$CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	10

cromatografică a unor derivați fenotiazinici de tipul :

Rf × 100				Comportare la detectare					
neutru	Sistem acid	Sistem alcalin S_6							
S_2	S_4	Suport a	Suport b	D_1	D_2	D_3	D_4	D_5	D_6
7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
76	—	93	—	violet	verde	roșu-portocaliu	roz-banan	violet	verd-închis
50	50	77	88	albastru	maron	roșu-portocaliu	roz-violaceu	roz-violaceu	roz-închis
50	50	77	88	albastru	maron	roșu-portocaliu	roz-violaceu	roz-violaceu	roz-închis
7	15	34	—	—	maron	—	roșu	roșu	incolor
54	43	87	90	albastru	maron	roșu-portocaliu	mov	mov	mov
10	20	43	—	—	maron	—	albastru	albastru	incolor
42	54	70	88	albastru	maron	roșu-portocaliu	verde	verde	verde
—	28	22	—	—	—	—	galben-maron	galben-maron	incolor
45	45	67	84	albastru	maron	roșu-portocaliu	roz-deschis	roz-deschis	roz
7,4	9,8	30	—	—	maron	—	roșu	roșu	incolor
42	43	55	76	verde-pal	maron	roșu-portocaliu	galben-portocaliu	galben-portocaliu	roz-deschis
0	4,5	27	—	—	maron	—	roșu-portocaliu	roșu-portocaliu	incolor
52	46	66	88	verde-deschis	maron	roșu-portocaliu	galben-portocaliu	galben-portocaliu	portocaliu-deschis
10	—	42	—	—	—	—	galben-portocaliu	galben-portocaliu	incolor

1	2	3	4	5	6
IX	Flufenazin decanoat	CF_3	S		86
IX′	Flufenazin sulfoxid	CF_3	SO		7,5
X	Cloracizin clorhidrat	Cl	S		80
X′	Cloracizin sulfoxid	Cl	SO		7,5
XI	Torecan	SC_2H_5	S		—
XI′	Torecan Sulfoxid (nucleu)	SC_2H_5	SO	,,	—
XI″	Torecan Sulfoxid (catena laterală)	SOC_2H_5	S	,,	—
XI‴	Disulfoxid	SOC_2H_5	SO	,,	—
XII	Stemetil	Cl	S		34

*) Condițiile de lucru sînt descrise la partea experimentală (pct. 1.2).

tecuri de developanți (faze mobile), alcătuind sisteme neutre ($S_1 - S_3$), unul acid (S_4) și altul alcalin (S_6).

Experimentările au evidențiat în primul rînd faptul că produșii II—XII migrează ca baze libere. Ca argumente în acest sens stau următoarele rezultate experimentale :

a) atît bazele libere, cît și analogii lor salifiați au același Rf ;

b) indiferent de acidul care a salifiat baza fenotiazinică (exemplu : HCl sau acidul maleic) Rf-ul este același (exemplu : Rf II = Rf III, tabelul I) ;

c) într-o „experimentare model" (pct. 1—3) efectuată în cazul compusului IV (tabelul I), ca urmare a procesului de separare s-a izolat baza fenotiazinică și acidul, care au fost apoi caracterizați (pct. 1—3).

Am confirmat astfel prin aceste experimentări sistematice și observațiile unor lucrări mai vechi (11).

Concluziile de mai sus sînt de altfel valabile și pentru sulfoxizii II′—XI‴ (R_2 + SO). Ele prezintă importanță practică prin aceea că permit în anumite condiții C.S.S., identificarea în funcție de valorile Rf nu numai a bazei fenotiazinice (tabelul I), dar și a acidului organic care a salifiat-o (tabelul II), aspect nesemnalat de literatura de specialitate consultată.

Dintre developanții experimentați, cel alcalin (S_6) a oferit rezultatele cele mai bune în vederea indentificării compușilor fenotiazinici în funcție de valorile Rf (tabelul I). Aceste concluzii sînt astfel în concordanță cu rezultatele unor lucrări anterioare (11) care au recurs însă la alte faze

Tabelul I (continuare)

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
85	60	84	94	—	maron	roşu-portocaliu	galben-portocaliu	galben-portocaliu	galben portocaliu
7,3	—	25	—	—	maron	—	galben-portocaliu	galben-portocaliu	incolor
81	39	81	89	—	maron	roşu-portocaliu	roşu-spre violet	—	—
7,5	—	72	—	—	maron	roşu	roşu-portocaliu	roşu	incolor
—	—	62	—	—	maron	roşu	verde	verde	verde
—	—	30	—	—	maron	—	verde-închis	verde-închis	—
—	—	32,5	—	—	maron	—	mov	mov	—
—	—	12	—	—	maron	—	roz	roz	—
—	—	59	—	—	—	—	roşu-violaceu	—	—

Tabelul II

Rezultatele experimentale privind separarea prin C.S.S. a unor fenotiazine-baze de acizii corespunzători care le-au salifiat

Compusul *	Rf × 100				Comportare la detectare **	
	S_3	S_4	S_5	S_6	D_7	D_8
III (bază)	28	30	—	70	galben	albastru
IV (bază)	30	30	—	73	galben	albastru
HC—COOH ‖ HC—COOH (acid maleic)	0	9	—	0	galben	galben
HOOC—CH ‖ HC—COOH (acid fumaric)	—	28	—	—	galben	galben
HO—CH—COOH *** | CH_2—COOH (acid malic)	—	0	16	—	galben	galben

* Notaţiile compuşilor sînt cele din tabelul I.
** D_7 = Soluţie apoasă alcalină de $KMnO_4$ – 0,25% (24).
D_8 = Verde de bromcrezol 0,05% (Sprühreagenz-Merck).
*** Separarea optimă în vederea identificării se realizează cu S_5.

mobile care nouă nu ne-au dat totuşi satisfacţie în ceea ce priveşte separările propuse.

În figura 1 prezentăm o cromatogramă ce ilustrează separările încercate în condiţiile noastre de lucru (silicagel, developant S_6).

Valorile Rf găsite experimental în aceste condiţii de lucru (tabelul I), cît şi cromatograma obţinută (fig. 1), dovedesc că interferenţele, eventual

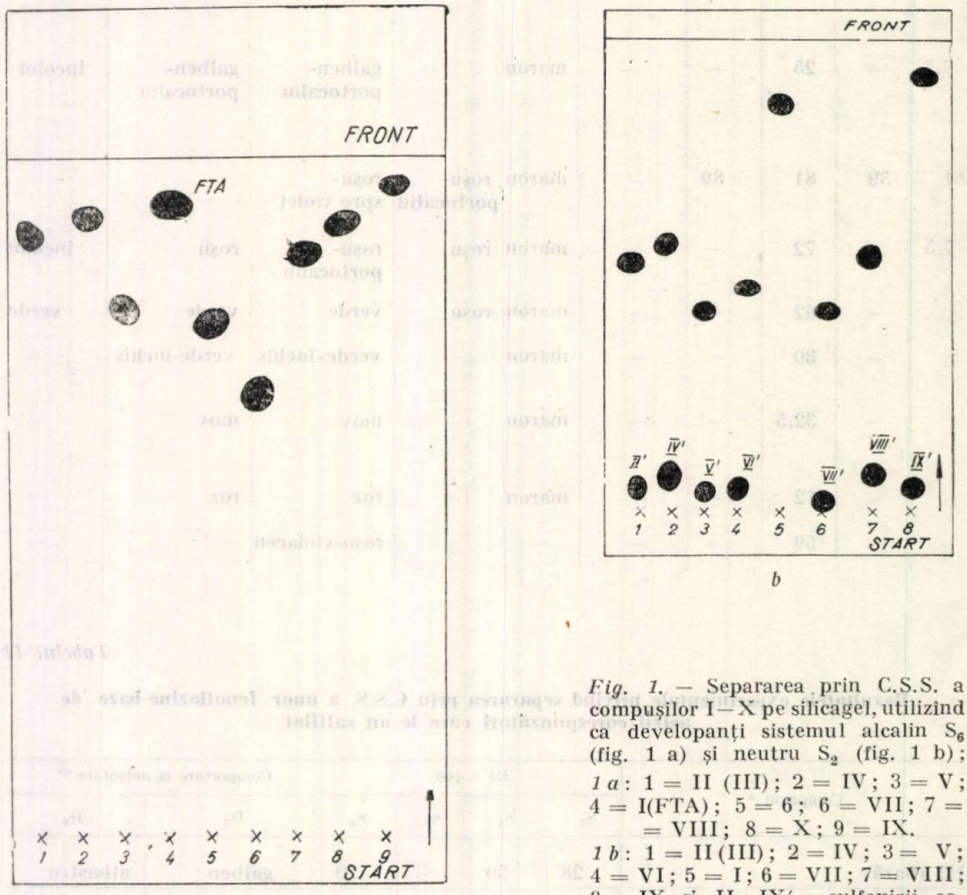


Fig. 1. — Separarea prin C.S.S. a compuşilor I—X pe silicagel, utilizînd ca developanţi sistemul alcalin S_6 (fig. 1 a) şi neutru S_2 (fig. 1 b);
1 a: 1 = II (III); 2 = IV; 3 = V; 4 = I(FTA); 5 = 6; 6 = VII; 7 = = VIII; 8 = X; 9 = IX.
1 b: 1 = II (III); 2 = IV; 3 = V; 4 = VI; 5 = I; 6 = VII; 7 = VIII; 8 = IX şi II—IX' = sulfoxizii corespunzători.

posibile, sînt puţine. În schema 1 am sistematizat posibilităţile de identificare în funcţie de valorile Rf în cazul compuşilor II—XI studiaţi.

În ceea ce priveşte comportarea cromatografică a compuşilor II—XII (respectiv II'—XI''') aceasta a fost condiţionată de compoziţia şi structura lor chimică, în contextul fază staţionară — compus — fază mobilă, aspecte ce vor fi detaliate în lucările viitoare (16).

Pentru identificarea acidului organic care a salifiat baza fenotiazinică, experimentările ce le-am efectuat recomandă developanţii acizi S_4 şi/sau S_5 (tabelul II, figura 2).

În aceste condiţii pot fi separaţi şi cei doi izomeri geometrici (acidul fumaric de acidul maleic) Rf-urile găsite de noi experimental (tabelul II, figura 2) fiind în concordanţă cu observaţiile şi concluziile generale privind

comportarea cromatografică a unor astfel de compuși [Rf izomeri trans. > > Rf izomeri cis. (20)].

În ceea ce privește acidul malic, acesta este cel mai puternic reținut de suport, deoarece conține în moleculă și o grupare —OH (tabelul II).

Pentru detectarea compușilor II—XII (tabelul I), pulverizarea cu soluții acide (D_4) s-a dovedit a fi mijlocul cel mai comod, dar și relativ

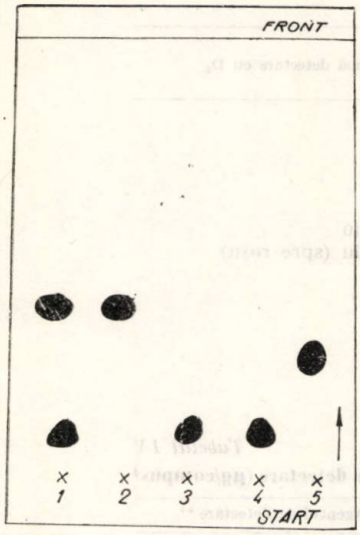


Fig. 2. — Separarea prin C.S.S. a acidului maleic, fumaric și a unor baze fenotiazinice, utilizînd ca suport silicagelul și ca developant sistemul acid D_4.
1 = III-maleat; 2 = III-bază; 3 = acid maleic; 4 = acid maleic izolat (Pct. 1., 3); 5 = acid fumaric

	—	—	(∓)	—	(∓)	(—)	—	—	—	IX
—		(∓)	—	—	—	—	(∓)	—	—	X
—	(∓)		—	—	—	—	(∓)	—	—	XI
(∓)	—	—		—	⊕	(—)	—	—	—	III
—	—	—	—		—	—	—	—	—	IV
(∓)	—	—	⊕	—		∓	—	—	—	II
(—)	—	—	(—)	—	(∓)		—	(—)	(—)	I
—	(∓)	(∓)	—	—	—	—		—	—	VII
—	—	—	—	—	—	(—)	—		⊕	III
—	—	—	—	—	—	(—)	—	⊕		I
IX	X	XI	III	IV	II	I	VII	III	I	

Schema 1

specific de identificare. Aceasta deoarece colorațiile obținute, care sînt urmarea formării cationradicalilor (eventual și a cationilor) (14, 21—23), pot furniza de la bun început indicații în ceea ce privește substituentul R_1 din poziția doi (tabelul I și III).

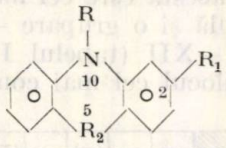
Aceleași colorații le-am obținut și atunci cînd am tratat direct compușii II—XII (sub formă de baze libere sau săruri) cu H_2SO_4. În acest caz prin R.E.P. s-au pus în evidență și cationradicalii corespunzători (23). De asemenea, compușii din petele evidențiate prin pulverizare cu H_2SO_4, după eluare tot cu H_2SO_4, au prezentat același semnal și spectrul R.E.P. Aceste experimentări argumentează cele menționate mai sus privind natura colorațiilor obținute. În acest fel valorile Rf corelate cu comportarea la detectare vor constitui criterii simple și sigure de identificare (tabelul I, tabelul III).

Pentru detectarea acizilor organici (de obicei nesaturați) care au salifiat bazele fenotiazinice, pulverizarea cu o soluție alcalină de $KMnO_4$ [D_7 (24)] constituie un mijloc comod și sigur de identificare chiar și în cazul folosirii unui developant acid. Pulverizarea cu un indicator de culoare [acido-bazic (6)] se poate aplica numai dacă s-a folosit unul din developanții neutri (S_1, S_2), sau după îndepărtarea și neutralizarea suprafeței cromatoplăcii (în cazul developanților acizi sau bazici).

Sensibilitatea la detectare în cazul procedeelor cele mai comode (D_2 și D_4) se găsește menționată în tabelul IV.).

Tabelul III

Colorațiile obținute la detectarea prin pulverizare cu soluții acide (D_4) în cazul compușilor de tipul prezentat mai jos:



$R \neq H$ (vezi tabelul I)

R_1	R_2	Culoarea după detectare cu D_4
H	S	Roșu
H	SO	Roșu
Cl	S	Roșu-violaceu
Cl	SO	Roșu
CF_3	S	Galben-portocaliu
CF_3	SO	Galben-portocaliu (spre roșu)
SR_3	S	Verde
SR_3	SO	Galben-maroniu
SOR_3	S	Mov
SOR_3	SO	Roz
OCH_3	S	Mov
OCH_3	SO	Albastru

Tabelul IV

Rezultate experimentale privind sensibilitatea la detectare (μg/compus)

Compusul *	Agentul de detectare **	
	D_2	D_4
II (III) – XII	~3	~3
II′, (III′), IV′, VI′	~3	~3
V′, VII′, VIII′, IX′ X′	>7	>7

* Numerotarea compușilor este cea din tabelul I.
** D_2, D_4 sînt indicați la partea experimentală (pct. 1, 2).

2.2. CONTROLUL DE CALITATE (IDENTIFICAREA IMPURITĂȚILOR)

Se știe că derivații fenotiazinici se oxidează ușor sub acțiunea multor agenți chimici sau fizici. În general, procesele sînt în primele stadii radicalice, conducînd la amestecuri complexe de produși de tipul: sulfoxid ($R_2 = SO$), sulfonă ($R_2 = SO_2$), N-oxizi (la gruparea amină de la substituentul R), produși demetilați (la același substituent R), în unele cazuri fiind afectat și substituentul R_1 din poziția doi sau chiar poziția șapte (1, 5, 14, 21, 22, 25). De regulă, metabolizarea produșilor conduce la aceiași compuși (26—33).

Toți acești compuși vor avea însă Rf-urile mai mici decît produșii de la care au provenit. Această comportare cromatografică se explică ca urmare a noilor efecte de polaritate și/sau posibilități sporite de interacție sau faza staționară introduse odată cu noile grupări funcționale, aspecte teoretice și practice importante, fapt pentru care vor fi detaliate în lucrările viitoare (16).

Experimentările cercetărilor de față au arătat că în condițiile în care se folosește ca developant amestecul alcalin S_6, o serie de produși de degradare (printre care și sulfoxizii), pot fi ușor evidențiați (tabelul I). În

acest scop am lucrat cu amestecuri sintetice (R_2 = S și R_2 = So), cît și cu produse oxidate chimic sau fizic (fotooxidate).

Posibilitatea evidențierii și, respectiv, chiar a identificării sulfoxizilor prezintă mare importanță din punct de vedere analitic (al controlului purității). Aceasta deoarece acești compuși, prin prezența lor, pot certifica procesele oxidative (de degradare).

În cazul sulfoxizilor proveniți de la Torecan (XI, tabelul I) în condițiile de lucru descrise s-au putut separa monosulfoxidul pe nucleu (XI', R_2 = So, tabelul I), de disulfoxid (pe nucleu și în catenă, respectiv compusul XI''', R_1 = SO C_2H_5 și R_2 = SO). Nu au putut fi departajați corespunzător cei doi monosulfoxizi (XI' și XI'', R_2 = So și R_1 = So C_2H_5, tabelul I). Aceeași situație probabil că este valabilă și în cazul Tioridazidului (V, R_1 = SCH_3, tabelul I) care are o structură asemănătoare cu Torecanul (XI, R_1 = S C_2H_5, tabelul I).

În vederea detectării pulverizările cu soluții acide (D_4) sau cu $FeCl_3$ (D_6) (tabelele I) au oferit rezultate bune, ambele procedee fiind de altfel specifice pentru compușii care au nucleu fenotiazinic, ca urmare a reacțiilor ce au loc (21, 22).

Din cele menționate mai sus rezultă că pentru controlul purității compușilor II—XII, C.S.S. se dovedește adecvată. În acest scop, recomandăm ca fază staționară silicagelul și ca fază mobilă un developant alcalin (S_6) sau neutru (S_1, S_2). Criteriul de puritate va fi : un „compus pur" este unitar după analize C.S.S., adică nu vor fi evidențiați compuși avînd Rf-uri mai mari sau mai mici.

Pentru identificarea sulfoxizilor se poate aplica și procedeul „reacției *in situ*" descris la partea experimentală (pct. 1, 1 b) în vederea obținerii „sulfoxidului standard".

3. CONCLUZII

Cercetările întreprinse au permis stabilirea condițiilor de lucru C.S.S. în vederea identificării și controlului de calitate în cazul a nouă derivați fenotiazinici curent folosiți în terapeutică. În acest scop, se recomandă ca fază staționară silicagelul, ca fază mobilă un developant alcalin și pentru detectare, pulverizarea cu o soluție acidă (H_2SO_4 sau HCl). Acizii organici care salifiază în unele cazuri bazele fenotiazinice pot fi identificați tot prin C.S.S., folosind de data aceasta ca fază mobilă un developant acid și pentru detectare o soluție alcalină de $KMnO_4$.

★

Mulțumim colegilor Agneta Caragheorgheopol și H. Căldăraru pentru determinările și interpretările spectrale R.E.P.

BIBLIOGRAFIE

1. GUDZINOWICZ B. J. — Gas Chromatographic Analysis of Drugs and Pesticides, Chromatographic Science Series, Marcel Dekker, Inc., New York, 1967, vol. 2, p. 183.
2. GUDZINOWICZ B. J., MARTIN H. F., DRISCOLL J. L. — *J. Gas Chromatographie*, 1964, vol. 2, p. 265.
3. DRISCOLL J. L., MARTIN H. F., GUDZINOWICZ B. J. — *J. Gas Chromatographie*, 1964, vol. 2, p. 109.
4. MUNSZE G. R., HUBER K. F. J. — *J. Chromatographie*, 1973, vol. 83, p. 405.
5. LINFER W., FREI W. E., SANTI W. — *J. Chromatographie*, 1975, vol. 108, p. 299.
6. STAHL E. — Dünnschicht Chromatographie, ein Laboratorium-buch, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1957, p. 483.
7. MELLINGER T. J., KEELER C. E. — *J. pharm. Sci.*, 1962, vol. 51, p. 1 169.

8. KIGER J. L., KIGER J. G. — *Ann. pharm. franç.*, 1965, vol. 23, p. 489.
9. KOFOED J., FABIERKIEWICZE C., LUCAS G. N. W. — *J. Cromatographie*, 1966, vol. 23, p. 410.
10. FABIERKIEWICZ C., CIMBURA G. — *J. Chromatographie*, 1970, vol. 53, p. 413.
11. DELEENHEER A. — *J. Chromatographie*, 1973, vol. 75, p. 79.
12. FRENCH W. N., MATSUI F. F., ROBERTSON D. L. — *J. Chromatographie*, 1974, vol. 97, p. 223.
13. FORREST J. E., HEOCOCK R. A. — *J. Chromatographie*, 1973, vol. 75, p. 156.
14. PAWELCZYK E., MARCINIEC B. — *Die Pharmazie*, 1974, vol. 29, p. 585.
15. SCHMALZ A. S., BURGER A. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1954, vol. 76, p. 5 455.
16. VASILIEV R., ENACHE ŞTEFANIA, CONSTANTINESCU T. — Lucrare în curs de publicare.
17. ENACHE ŞTEFANIA, CONSTANTINESCU T. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, vol. 18, p. 149.
18. * * * — The Merck Index, Eighth Edition, 1968, p. 639.
19. * * * — Fişa tehnică producător (Specia).
20. SNYDER L. R. — Principles of Adsorption Chromatography, Marcel Dekker Inc., New York, 1968, p. 315.
21. BODEA C., SILBERG J. — Recent Advances in the Chemistry of Phenothiazines in „Advances in Heterocyclic Chemistry, editor. Katritzky A. R. şi Boulton, J. A., Academic Press, New York, Londra, 1968, vol. 9.
22. SHINE J. H., MACH F. E. — *J. Org. Chem.*, 1965, vol. 30 p. 2 132.
23. PIETTE H. L., FORREST S. I. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1962, vol. 57, p. 419.
24. PETROWITZ A. J., PASTUSKA G. — *J. Chromatographie*, 1962, vol. 7, p. 128.
25. PAWELCZYK E., MARCINEC B. — *Diss. pharm. (Krakow)*, 1970, vol. 22, p. 465.
26. FORREST S. Y., FORREST M. F., BERGER M. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1958, vol. 29, p. 441.
27. FORREST S. I., GUTMANN F., KEYZER H. — *Revue Agressologie*, 1966, vol 7, p. 147.
28. BOLT G. A., FORREST S. I. — *Revue Agressologie*, 1968, vol. 9, p. 1.
29. BOLT G. A., FORREST S. I. — Life Science, Pergamon Press Ltd., New York, 1967, vol. 6, p. 1 285.
30. GOLDENBERG H. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1964, vol. 115, p. 1 044.
31. BECKETT H. A. — *J. Pharmacol.*, 1973, vol. 25, p. 188.
32. HUANG L. C., FREEMAN L. — *J. Pharm. Sci.*, 1967, vol 56, p. 259.
33. DISCHER A. — *J. pharm. Sci.*, 1964, vol 53, p. 756.

Articol intrat în redacţie la 12.X.1976.

Indicele de clasificare: 615.789 Fenotiazine: 626 — 074.584

SUMMARY

R. Vasiliev, Ştefania Enache, T. Constantinescu — CONTIBUTIONS REGARDING THE APPLICATIONS OF THIN LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE STUDY OF SOME PHENOTHIAZINE DERIVATIVES

The authors established and systematized the conditions permitting identification by thin layer chromatography, in terms of Rf values and behaviour at detection, of ten phenothiazine compounds, currently used in therapeutics (substituted in positions 2 and 10). The same conditions offer the possibility of identifying the corresponding sulfoxides and, eventually, other degradation products. Organic acids (malic, maleic and fumaric), which in some cases form salts with phenothiazine bases, may likewise be identified by this method.

РЕЗЮМЕ

Р. Васильев, Стефания Енаке, Т. Константинеску — К ВОПРОСУ ПРИМЕНЕНИЯ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В ОБЛАСТИ ФЕНОТИАЗИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Авторы установили и систематизировали условия, позволяющие идентифицировать при помощи тонкослойной хроматографии и в зависимости от Рф и поведения при выявлении — 10 фенотинрзиновых производных, обычно применяемых в терапии — замещенных в положениях 2 и 10. Эти же условия создают возомжность идентификации соответствующих сульфоксидов, и возможно также и других продуктов расщепления. Органические кислоты — яблочная, малиновая и тумаровая, которые в определенных случаях превращают основания в соли (фенотиазиновые) могут также быть идентифицированы этим путем.

Petasites kablikianus Tausch. și Petasites albus L. Acțiunea antispastică, in vitro

Aura Cicotti

Facultatea de farmacie, Disciplina de farmacodinamie, București

REZUMAT *În unele țări din Europa, specia* Petasites officinalis *Moench. sin.* P. Hybridus *L. a fost valorificată în terapeutica modernă pentru proprietățile antiseptice remarcabile. La noi în țară nu au fost efectuate cercetări asupra acestei specii, deși se găsește din abundență. De asemenea în R.S.R. sînt larg răspîndite* P. kablikianus *Tausch. și* P. albus *L. Nici în România și nici peste hotare, aceste două specii nu au fost cercetate din punct de vedere farmacologic. Cunoscînd aceste date, autoarea a cercetat, paralel, acțiunea antispastică în vitro a unor extracte moi, obținute din părțile subterane ale acestor trei specii.*

S-a demonstrat că speciile P. kablikianus *Tausch. și* P. albus *L. au de asemenea prorprietăți antispastice, de aceeași valoare cu* P. hybridus *(L.). DE_{50} (μg/ml baie) au fost respectiv 10,485; 10,966; 11,492 (față de Ba^{+2}) și 17,787; 19,554; 20,423 (față de acetilcolină).*

Plante medicinale
Antispastic
Șobolan
Duodenum

Specia *Petasites officinalis* Moench. sinonim cu *Petasites hybridus* L. a fost cunoscută și utilizată ca plantă medicinală încă din antichitate (4). Despre această plantă, slovacii spun : „frunza plantei are 9 nervuri, 9 puteri și se folosește la 9 boli".

În anul 1951, în Elveția, K. Bucker (2) a pus în evidență acțiunea antispastică a unor extracte obținute din *P. hybridus* L. După aceea au urmat o serie de alte cercetări farmacodinamice (1, 5). A. Stoll și colab. (6) au testat acțiunea antispastică pe substanțe izolate din această specie (petazina, isopetazina, S-petazina și iso-S-petazina). Autorii au constatat că aceste substanțe de natură sescviterpenică sînt principii activi cu remarcabile proprietăți spasmolitice.

Pe baza acestor date, în Elveția, Germania și Italia, au fost elaborate produse farmaceutice cu acțiune antispastică.

n România, nu au fost efectuate cercetări farmacologice cu privire la specia *P. hybridus* L., cu toate că aceasta se găsește din abundență în țara noastră.

La noi sînt larg răspîndite și alte două specii ale genului *Petasites* : *P. kablikianus* Tausch. și *P. albus* L. Nici în România și nici peste hotare

aceste două specii nu au format obiectul unor cercetări farmacologice și nu au fost valorificate în terapeutică.

Cunoscînd aceste date, am considerat deosebit de util să efectuăm studiul farmacodinamic comparativ asupra celor trei specii ale genului *Petasites*, larg răspîndite în țara noastră; *P. hybridus* L., *P. kablikianus* Tausch. și *P. albus* L. (3).

METODE

Autoarea a cercetat acțiunea antispastică *in vitro* a unor extracte moi, obținute din partea subterană (rizomi și stoloni) a acestor specii. Materialul vegetal a fost recoltat în lunile iunie-septembrie. Extracția s-a făcut cu eter de petrol și benzen, la temperatura camerei. Extractele au fost concentrate pînă la extract moale prin distilarea solventului în vid.

1. ACȚIUNEA ASUPRA CONTRACȚIILOR PRODUSE DE Ba^{+2} ȘI ACETILCOLINĂ, IN VITRO PE DUODEN ȘI JEJUN DE ȘOBOLAN

S-a utilizat tehnica Magnus. Concentrația de agent contracturant utilizată a fost de 100 μg $BaCl_2$/ml baie și 1 μg acetilcolină/ml baie. Extractele moi au fost dizolvate în dimetilsulfoxid (D.M.S.O.). Ca substanță de referință s-a utilizat papaverina în D.M.S.O. Latența de acțiune antispastică a fost de două minute.

DE_{50} au fost determinate prin metoda grafică Miller și Tainter (7).

2. ACȚIUNEA ASUPRA CONTRACȚIILOR PRODUSE DE HISTAMINĂ IN VITRO, PE ILEON DE COBAI

S-a utilizat tehnica descrisă de R. A. Turner (7). Concentrația histaminei în baia de organ izolat a fost de 0,1 μg/ml.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. ACȚIUNEA ASUPRA CONTRACȚIILOR PRODUSE DE Ba^{+2} ȘI ACETILCOLINĂ, IN VITRO, PE DUODEN ȘI JEJUN DE ȘOBOLAN

Extractele moi, obținute din partea subterană a speciilor *P. hybridus*, *P. kyblikianus* și *P. albus*, au antagonizat (diminuat sau anulat în funcție de doză) efectul spastic produs de 100 mg Ba^{+2} sau 1 μg acetilcolină/ml baie, asupra duodenului și jejunului izolat de șobolan (tabelele I—IV). Acțiunea a fost reversibilă prin spălare.

Se observă că cele patru extracte obținute din specii diferite, manifestă aproximativ aceeași intensitate de acțiune, De_{50} fiind foarte apropiată.

Intensitatea acțiunii antispastice față de Ba^{+2} este aproximativ de 1,8 ori mai mare decît cea față de acetilcolină.

Intensitatea acțiunii antispastice a extractelor de *Petasites* este mai mică decît a papaverinei. Raportul de activitate este subunitar (aproximativ 0,3).

Este probabil ca principii activi din extractele de *Petasites* să aibă acțiune antispastică mult mai intensă decît papaverina.

Tabelul I

Acțiunea antispastică a extractelor de *Petasites*, testată față de Ba^{+2}, pe duoden izolat de șobolan

Conc. în baie (μg/ml)	Reducerea amplitudinii contracției (Media %)			
	P. hybridus *	*P. hybridus* **	*P. kablikianus*	*P. albus*
5	19,0	20,8	23,9	17,9
10	47,6	47,8	43,3	46,4
15	65,9	62,7	53,1	58,2
20	77,8	76,8	75,6	70,8
DE_{50} (μg/ml)	10,485	10,725	10,966	11,492

* Extract A (8).
** Extract B (8).

Tabelul II

Acțiunea antispastică a extractelor de *Petasites*, testată față de acetilcolină, pe duoden izolat de șobolan

Conc. în baie (μg/ml)	Reducerea amplitudinii contracției (Media %)			
	P. hybridus *	*P. hybridus* **	*P. kablikianus*	*P. albus*
10	21,2	15,8	17,3	14,0
15	42,1	40,4	34,0	33,6
20	55,4	52,9	50,3	49,3
DE_{50} (μg/ml)	17,787	19,505	19,554	20,423

* = Extract A (8).
** = Extract B (8).

Tabelul III

Acțiunea antispastică a papaverinei, pe duoden izolat de șobolan

Conc. în baie (μg/ml)	Reducerea amplitudinii contracției (Media %)
4	55,5
7	85,9
10	95,5
DE_{50} (μg/ml)	3,303

Tabelul IV

Acțiunea antispastică a extractului din *P. kablikianus* testată față de Ba^{+2}, pe jejun de șobolan

Conc. în baie (μg/ml)	Reducerea amplitudinii contracției (media %)
11	90,6

Extractul de *P. kablikianus*, în concentrație de 11 μg/ml baie, a redus contractura indusă prin Ba^{+2} la jejunul de șobolan, cu 90,6%. Aceeași doză de extract a redus contractura duodenului, cu 49,6% (tabelul I).

Efectul antispastic al extractului de *Petasites* este, prin urmare, de 1,8 ori mai intens asupra jejunului, decît asupra duodenului. Diferența efectelor este semnificativă statistic ($p < 0,001$).

Tabelul V

Acțiunea asupra contracțiilor produse de histamină *in vitro*, pe ileon de cobai

Extract din specia	*P. kablikianus*	*P. albus*	*P. hybridus* *
Conc. în baie (μg/ml)	11	11,5	10,5
Reducerea amplitudinii contracției (Media %)	46,8	46,5	63,7
Eroare (e)	3,4	—	2,2
Probabilitate (p)		—	$< 0,01$

* Extract A (8).

Extractul de *P. hybridus* a fost mai activ în acest test, față de celelalte extracte. Diferența de eficacitate este semnificativă statistic ($p < 0,01$).

Se presupune că în specia *P. hybridus* există un principiu activ antihistaminic, care însă în extractul preparat de noi, se află în cantitate foarte mică.

CONCLUZII

Prin cercetările efectuate de noi, am demonstrat faptul că speciile *P. kablikianus* și *P. albus*, au de asemenea proprietăți antispastice, de aceeași valoare cu *P. hybridus*.

BIBLIOGRAFIE

1. AEBI A., WAALER T., BÜCHI J. — Petasin and S-petasin, the spasmolytic active principle in Petasites officinalis, *Pharm. Welkblad*, 1958, 93, 397—406.
2. BUCHER K. — Über ein antispastischen Prinzip in P. off. Moench., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1951, 213, 1—2, 69—71.
3. * * * — Flora R.P.R., Ed. Acad. R.P.R., 1964, IX, 154.
4. MADAUS G. — Lehrbuch der Biologischen Heilmittel, Leipzig, 1938, III, 2 084.
5. SCHMID M. — Wissenschaftliche Arbeiten über P. off. Moench. Tübingen, 1952.
6. STOLL A., MORF R., RHEINER A., RENZ J. — Petasin and petasol esters B and C from P. off., *Experientia (Basel)*, 1956, 12, 360.
7. TURNER R. A. — Screening methode in pharmacology, Acamdemic Press Inc., New York, Londra, 1965, I, 43.
8. CICOTTI AURA — Teză de doctorat, I.M.F., București, 1974.

Articol intrat în redacție la 8.IV.1975

Indicele de clasificare: 625.32

SUMMARY

Aura Cicotti — PETASITES KABLIKIANUS TANSCH. AND PETASITES ALBUS L. THEIR ANTISPASTIC ACTION *IN VITRO*

In some countries in Europe *Petasites officinalis* Moench. (synonym *Petasites hybridus* L.) has been used in modern therapy for its remarkable antispastic properties. Although abundant, this species has not yet been studied in Romania. Neither have the widespread

species *P. kablikianus* Tausch. and *P. albus* L. been investigated from the pharmacological point of view. The present work was designed to the study of the antispastic action *in vitro* of some new extracts from the underground parts of these three species.

The antispastic properties of the two latter species proved to be equal to those of *P. hybridus* L. The ED_{50} (mg/ml perfusion solution) with respect to Ba^{+2} was 10.485, 10.966 and 11.492, and with respect to acetylcholine 17.787, 19.554 and 20.423 for *P. kablikianus*, *P. albus* and *P. hybridus* respectively.

РЕЗЮМЕ

Аура Чикомпи — Petasites kablikianus Tausch. и Petasites albus. СООБЩЕНИЕ I. АНТИСПАСТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИН ВИТРО.

В некоторых европейских странах растительный вид *Petasites officinalis Mench. sin P. hybridus L.* был использован в рамках современных методов лечения ввиду его выдающегося противоспастического действия. У нас в Румынии относительно этого вида не производилось исследований несмотря на то, что он растет в изобилии. Также в СРР широко распространены *P. kablikianus Tausch. и P. albus L.* Как в Румынии, так и за рубежом эти 2 вида не подвергались исследованиям с фармакологической точки зрения и, располагая надлежащими данными, автор параллельно исследовала антиспастическое действие новых выттжек ин витро, полученных из подпочвенных частей этих видов.

Было доказано, что виды *P. kablikianus Tausch и P. albus L.* также обладают противоспастическим действием такого же значения как и *P. hybridus L.*

$ДЕ_{50}$ (мсг/мл-ванночка) оказались соответственно равными 10,485; 10,966;11,492 (в отношении Ba^{+2}) и 17,787; 19,554; 20,423 — в отношении ацетилхолина.

REFERATE

FARMACOKINETICA PRINCIPALELOR MEDICAMENTE ANTIARITMICE, **C. Cheymol, C. Bernheim, P. Jaillon,** Thérapie, 1976, 31, 2, 149—165

Există o corelaţie directă între concentraţia sanguină a medicamentelor antiaritmice şi acţiunea lor terapeutică şi toxică.

Autorii studiază farmacokinetica procainamidei, fenitoinei, chinidinei şi lidocainei; de asemenea, sînt luaţi în considerare factorii capabili să modifice farmacokinetica acestor substanţe: insuficienţă cardiacă, hepatică sau renală; componente genetice; interferenţe medicamentoase.

Determinarea timpului de înjumătăţire a persistenţei acestor medicamente în sîngele pacienţilor permite o raţională prescriere a lor.

Sînt enumerate diversele modalităţi de administrare a menţionatelor antiaritmice, în funcţie de farmacokinetica lor.

M. Cornescu

PROPRIETĂŢI EMBRIOTOXICE ŞI ANTIMITOTICE ALE SUBSTANŢELOR DIN SERIA BENZIMIDAZOLELOR, **P. Delatour, H. Richard**, Thérapie, 1976, 31, 505—515

Unul din derivaţii benzimidazolici — folosit ca antihelmintic la ovine — s-a dovedit a fi teratogen. Plecînd de la această constatare, s-au făcut experienţe cu 16 derivaţi bensimidazolici, toţi s-au dovedit embriolетali, teratogeni şi fetotoxici. Relaţia cunoscută între substanţele embriotoxice cu anumite acţiuni antimitotice a determinat cercetări în acest ultim sens. S-a constatat, în urma administrării orale, infiltraţiilor locale sau injecţiilor intrarahidiene, că derivaţii benzimidazolici sînt activi asupra neoblastoamelor şi glioblastoamelor.

Rezultatele obţinute invederează posibilitatea găsirii unor antimitotice noi.

M. Cornescu

SUPERIORITATEA ACETILSALICILATULUI DE LIZINĂ ASUPRA ASPIRINEI, ÎN PRODUCEREA HEMORAGIILOR GASTROINTESTINALE, **E. Aron, B. Delbarre, J. C. Besnard**, Thérapie, 1976, 31, 247—256

Apariţia hemoragiilor digestive datorite absorbţiei de aspirină este direct proporţională cu insolubilitatea ei. Aspirina produce cu atît mai puţine hemoragii digestive cu cît trece mai repede de bariera stomacală.

Acetilsalicilatul de lizină trece din stomac în intestinul subţire, de trei ori mai repede, ca şi acidul acetilsalicilic.

Acetilsalicilatul de lizină, administrat per oral sau parenteral, într-o doză corespunzătoare la 2 g de acid acetilsalicilic, determină hemoragie ocultă, fără manifestări clinice evidente, în proporţie de 10%; în acelaşi timp, 2 g de acid acetilsalicilic administrate per oral induc hemoragia ocultă în 70% din cazuri.

M. Cornescu

PERITOL

tablete, sirop

(Cyproheptadinhydrochlorid)

Un antihistaminic cu pronunțat efect antiserotoninic. Conform ultimelor rezultate **are efect stimulant asupra apetitului și contribuie** prin aceasta la creșterea **in greutate a copiilor.**

Se recomandă cu succes în reacțiile alergice ale pielii, rinite, dureri de cap de natură vasculară și migrene.

TORECAN®*

fiole, drajeuri, supozitoare

(Thiethylperazin)

Medicament la alegere în tratamentul amețelilor avînd cauze de natură **centrală sau periferică,** în sindromul **Ménière** ; amețeli postoperatorii sau **de natură medicamentoasă.** Grețuri și vărsături în îmbolnăvirile tractului **gastro-digestiv, ale ficatului și ale** rinichiului, în iradierile cu raze Röntgen sau cu radiu, postoperatoriu, incompatibilitate medicamentoasă și migrene.

Producător *Egyt* : **Egyt Pharmakochemischen Werke (uzinele farmacochimice)**

Exportator : **medimpex**

Întreprindere ungară de comerț exterior pentru produse farmaceutice
H-1808 Budapesta 5, căsuța poștală 126
Ungaria

* realizat în colaborare cu **SANDOZ AG — Basel**

PUBLICOM

Studii analitice privind instituirea de noi metode de analiză a pirazinamidei. Nota II

Silvia Creangă, Gh. Zuchi, Gh. Morait

Laboratorul de chimie analitică, Facultatea de farmacie Bucureşti

În continuarea cercetărilor, folosind reacţia dintre pirazinamidă şi ionul Cu^{2+} în urma căruia se formează un compus greu solubil colorat (1—3), am instituit noi metode de dozare gravimetrică şi spectrofotometrică pentru pirazinamidă (P.Z.A.).

DOZAREA GRAVIMETRICĂ A P.Z.A.

Ionul Cu^{2+} formează cu P.Z.A. în mediu alcoolic un precipitat verde, microcristalin, care se separă uşor din mediu de reacţie.

În urma reacţiei dintre P.Z.A. şi ionul Cu^{2+} se obţine compusul:

$$[Cu\ (P.Z.A.)_2]\ Cl_2$$

Precipitatul obţinut după separare din mediu de formare se usucă în vid, pînă la greutate constantă, aşa cum arată curba de termoliză.

TEHNICA METODEI

Se cîntăresc la balanţa analitică probe de 0,10—0,15 g P.Z.A., se dizolvă în 10 ml etanol, se diluează cu etanol şi în această soluţie se aduce, în porţiuni mici şi sub agitare continuă, o soluţie de clorură de cupru (II) 0,1 m pînă la precipitare completă; se adaugă un mic exces de reactiv, se lasă în repaus şi se filtrează folosind creuzet filtrant G_4. Se spală cu metanol şi se usucă în vid, la greutate constantă.

Pentru calcule se ţine seama că:

$$f = 0{,}6469 \qquad \log f = 1{,}81082$$

În tabelul I sînt cuprinse o parte din rezultatele obţinute la dozarea gravimetrică a P.Z.A. precum şi datele prelucrării statistice prin calcul electronic.

Tabelul I

Rezultatele obținute la dozarea gravimetrică a P.Z.A. sub formă de complex $[Cu(P.Z.A)_2]Cl_2$

Nr. crt.	Proba luată în lucru (g)	]Cu (P.Z.A.)$_2$] Cl_2		P.Z.A. găsit		Eroare față de M
		Calculat	Găsit	g	%	
1	0,1449	0,2244	0,2232	0,1443	99,55	−0,04
2	0,1488	0,2300	0,2294	0,1483	99,66	+0,07
3	0,1159	0,1792	0,1784	0,1154	99,57	+0,02
4	0,1012	0,1565	0,1559	1,1008	99,60	+0,01
5	0,1368	0,2115	0,2108	0,1362	99,56	−0,03
6	0,1074	0,1660	0,1654	0,1069	99,54	−0,05
7	0,1123	0,1736	0,1731	0,1119	99,64	+0,05
8	0,1059	0,1637	0,1631	0,1055	99,62	+0,03
9	0,1243	0,1922	0,1914	0,1238	99,59	0,00
10	0,1307	0,2021	0,2013	0,1302	99,61	+0,02

$N = 10$; $M = 99,59$; $\alpha = 0,95$; $t_L = 2,26$; $S = 0,04$; $S_M = 0,012$; $A = 99,59 \pm 0,0293$

DOZAREA SPECTROFOTOMETRICĂ

Folosind această reacție de precipitare am stabilit și o metodă spectrofotometrică de determinare a $[Cu(P.Z.A.)_2]Cl_2$.

TEHNICA METODEI

Se precipită P.Z.A. după tehnica indicată la metoda gravimetrică, după care precipitatul purificat se dizolvă în D.M.S.O. într-un balon cotat de 50 ml, completîndu-se la semn.

Pentru stabilirea curbei etalon se procedează astfel: se cîntărește la balanța analitică o probă de 0,5199 g complex, se dizolvă în D.M.S.O. într-un balon cotat de 50 ml completîndu-se la semn. Din această soluție se măsoară volume de 0,1—0,5 ml, se aduc în eprubete cu dop rodat de 5 ml și se completează la semn cu D.M.S.O.

Variația absorbției în funcție de lungimea de undă este prezentată în figura 1.

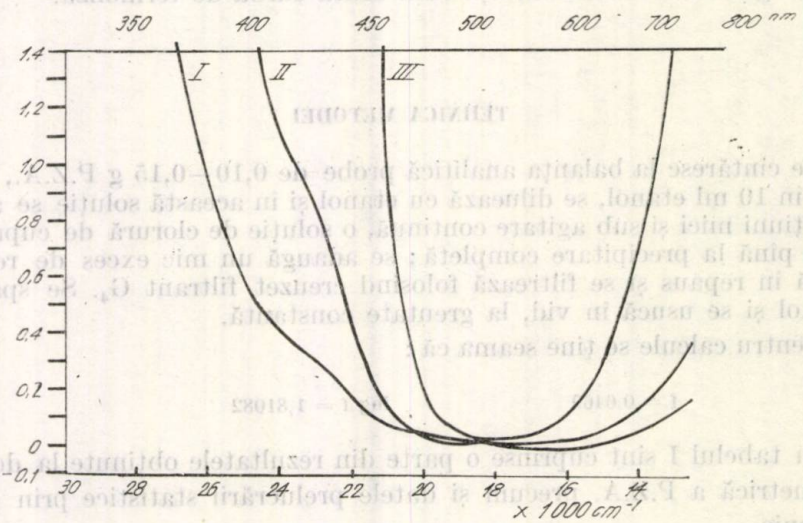


Fig. 1. — Variația absorbantei complexului cu (P.Z.A.)$_2$ (sol. D. M.S.O.) în funcție de L: I sol. $1,039 \cdot 10^{-3}$ g, II sol. $0,0796 \cdot 10^{-3}$ g; III sol. $1,039 \cdot 10^{-2}$ g.

Determinările s-au făcut la un Spectocord UV VIS la 440 nm (As = 11,49), folosind o cuvă de 1 cm, iar ca martor D.M.S.O. pur.

S-a studiat variaţia absorbanţei în funcţie de concentraţia substanţei de dozat (curba etalon), din care rezultă că metoda permite determinarea

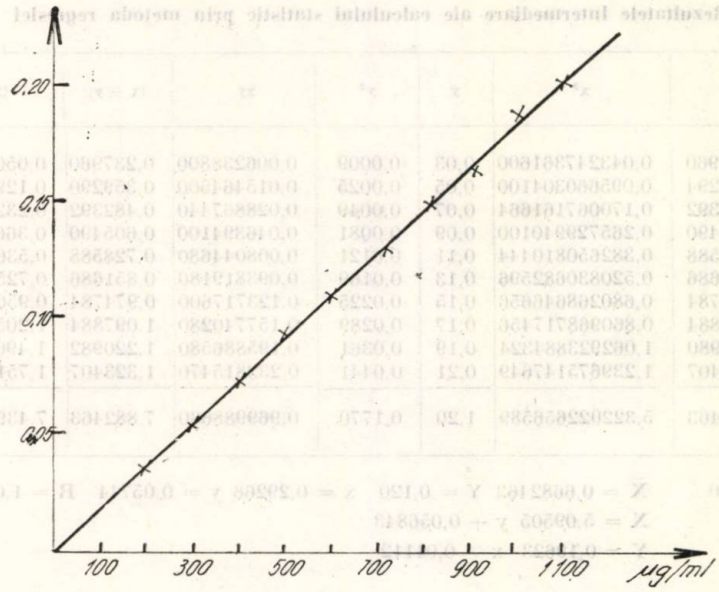


Fig. 2.

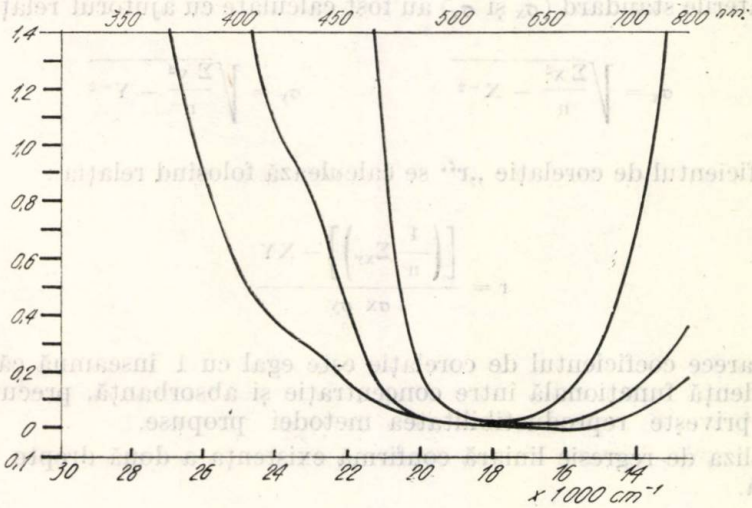


Fig. 3. — Variaţia absorbţiei complexului cu $(P.Z.A.)_2$ (sol. D.M.S.O.) în funcţie de timp (5—40 minute).

spectrofotometrică a P.Z.A. în concentraţii cuprinse între 0,20796—1,113407 mg/ml, ceea ce arată că legea Lambert-Beer se verifică pentru aceste concentraţii (fig. 2).

În figura 3 se prezintă variaţia culorii în funcţie de timp.

O parte din rezultatele obținute la dozarea spectrofotometrică a P.Z.A. sînt trecute în tabelul II.

Tabelul II

Rezultatele intermediare ale calculului statistic prin metoda regresiei

Nr. crt.	x	x^2	y	y^2	xy	(x + y)	$(x + y)^2$
1	0,207960	0,043247361600	0,03	0,0009	0,006238800	0,237960	0,056624961600
2	0,309294	0,095660304100	0,05	0,0025	0,015464500	0,359290	0,129089304100
3	0,412392	0,170067161664	0,07	0,0049	0,028867440	0,482392	0,232702041664
4	0,515490	0,265729940100	0,09	0,0081	0,046394100	0,605490	0,366618140100
5	0,618588	0,382650810444	0,11	0,0121	0,008044680	0,728588	0,530840473744
6	0,721686	0,520830682596	0,13	0,0169	0,093819180	0,851686	0,725369042596
7	0,824784	0,680268646656	0,15	0,0225	0,123717600	0,974784	0,950203846656
8	0,927884	0,860968717456	0,17	0,0289	0,157740280	1,097884	1,205349277456
9	1,030980	1,062923884324	0,19	0,0361	0,195886580	1,220982	1,490797044324
10	1,113407	1,239675147649	0,21	0,0441	0,233815470	1,323407	1,751406087649
	6,682463	5,322022656589	1,20	0,1770	0,969988630	7,882463	7,439000219889

$N = 10$ $\overline{X} = 0,6682463$ $\overline{Y} = 0,120$ $x = 0,29266$ $y = 0,05744$ $R = 1,0$ $T_g = 0,0$

$X = 5,09505\ y + 0,056843$

$Y = 0,19623\ x - 0,01112$

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a făcut prin metoda regresiei și metoda χ^2 iar verificarea s-a făcut prin calculul electronic.

Abaterile standard (σ_x și σ_y) au fost calculate cu ajutorul relațiilor :

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{\Sigma x^2}{n} - X^{-2}} \qquad \sigma_y = \sqrt{\frac{\Sigma y^2}{n} - Y^{-2}}$$

Coeficientul de corelație „r" se calculează folosind relația :

$$r = \frac{\left[\left(\frac{1}{n}\Sigma_{xy}\right)\right] - XY}{\sigma x\ \sigma y}$$

Deoarece coeficientul de corelație este egal cu 1 înseamnă că există o dependență funcțională între concentrație și absorbanță, precum și în ceea ce privește reproductibilitatea metodei propuse.

Analiza de regresie liniară confirmă existența a două drepte care se confundă.

CONCLUZII

Folosind reacția de precipitare a ionului Cu^{2+} cu P.Z.A. s-a instituit o metodă de determinare a acestei substanțe.

Metoda este exactă și ușor de aplicat, erorile de determinare fiind cuprinse în limitele metodelor gravimetrice.

Dată fiind însușirea chelatului de a fi colorat și solubil în D.M.S.O., am instituit și o metodă spectrofotometrică de determinare.

S-a studiat variația absorbanței în funcție de lungimea de undă (440 mm), în funcție de concentrație și în funcție de timp. Metoda spectrofotometrică instituită permite determinarea de cantități mici.

Metoda este exactă, valoarea coeficientului de corelație fiind r = 1, arată dependența funcțională între concentrație și absorbanță, precum și în ceea ce privește reproductibilitatea metodei propuse.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a făcut prin metoda regresiei și metoda χ^2.

BIBLIOGRAFIE

1. SCKIZAKI NASAC, YAMASAKI KAZUO — *Rev. Chim. Miner.*, 1969, 6, 1, 255—66; C.A. 1969, 71, 10, 45 240 k.
2. TENHUNEN ANITRA — *Suom. Komistilehti* B., 1969, *42*, 9, 361—362, C. A., 1969, *71*, 24, 117 375 h; ibidem, 1970, *43*, 2, 97—98; C. A., 1970, 72, 20, 104 901 x; ibidem, 1970, 43, 12, 506—508; C.A., 1971, 74, 10, II, 46 583 y; ibidem, 1971, 44, 5—6, 165—1972; C A, 1971, 75, 10, 68 555 p
3 GRIGNARD V — Traité de chimie organique, 1953, Paris, 21, 8—27; C A, 1971, 75

Articol intrat în redacție la 20.VI.1976.

Indicele de clasificare: 615.779.93

RECENZIE

INTRODUCERE ÎN BIOFARMACIE

Leucuța E. Sorin

Editura „Dacia", Cluj-Napoca, 1975, 230 p

Biofarmacia este o ramură relativ recentă a științelor farmaceutice. Ea se ocupă cu studiul influenței modului de formulare a medicamentelor asupra eficienței lor terapeutice, cercetează interacțiunea substanțelor medicamentoase și a formei farmaceutice în care s-au administrat cu mediul biologic, respectiv dependența proceselor de absorbție, distribuție, metabolism, depozitare, eliminare, de proprietățile fizico-chimice ale substanței medicamentoase și ale formei sale farmaceutice.

Din însăși definiția biofarmaciei reiese importanța teoretică și practică pe care o are, astăzi, însușirea noțiunilor de bază ale acestei discipline de graniță. Biofarmacia contribuie, prin cercetările ei proprii, la completarea standardelor tradiționale de calitate ale substanțelor medicamentoase și ale medicamentelor cu cerințele, cu proprietățile lor biofarmaceutice care asigură biodisponibilitatea urmărită, în vederea îmbunătățirii eficienței terapeutice și a reducerii efectelor secundare nedorite ale medicamentelor.

Introducere în biofarmacie se înscrie ca o primă lucrare de referință românească în acest domeniu nou al literaturii de specialitate.

La importanța problematicii în sine se asociază larga adresabilitate a cărții, care circumscrie în sfera ei de preocupări interesul a numeroase cadre de specialiști. Cunoștințele de biofarmacie sînt necesare în mod egal farmacologului, căruia îi revine rolul de a evalua în mod corect acțiunea substanțelor medicamentoase, administrate în diferite forme farmaceutice; chimistului sau farmacistului care, pentru a realiza noi compuși bioactivi, cu proprietăți fizico-chimice optime, și deci cu efecte biologice scontate, trebuie să fie informat precis asupra drumului străbătut de substanța medicamentoasă de la locul de absorbție la locul de acțiune și, în sfîrșit, medicului care, alături de farmacist, are obligația de a estima cît mai exact eficiența medicamentului prescris sau avizat pentru intrare în terapeutică.

Lucrarea este alcătuită din 15 capitole. În introducere este explicat limbajul biofarmaceutic, cu sublinierea importanței pe care o are această disciplină. Sînt prezentate apoi principiile de bază și parametrii biofarmaceutici. Este discutat conceptul de farmacocinetică în cercetările de biofarmacie și rolul său în obținerea informațiilor despre modificările pe care le suferă în timp, în procesele de absorbție, distribuție, metabolism și excreție, cantitățile și concentrațiile substanței medicamentoase și/sau metaboliții săi, în funcție de doză și de calea de administrare. Pentru înțelegerea modalității de abordare cantitativă a biodisponibilității substanțelor medicamentoase, se insistă asupra analizei compartimentale cu ajutorul modelelor farmacocinetice. Se descrie apoi modelul farmacocinetic deschis, cu un compartiment, și modelele farmacocinetice multicompartimentale. Se trec în revistă unele aspecte generale privind acțiunea biologică a substanțelor medicamentoase și relațiile dintre structura chimică și activitatea farmacodinamică, cunoașterea modului de acțiune a acestora prezentînd un interes aparte și din punct de vedere biofarmaceutic.

Un spațiu larg s-a acordat interpretărilor biofarmaceutice cu privire la absorbția gastrointestinală a substanțelor medicamentoase, care poate fi modificată prin modul de formulare a formei farmaceutice de administrat. Se studiază factorii biologici și fizico-chimici care influențează absorbția, precum și importanța factorilor farmaceutici pentru disponibilitatea substanțelor medicamentoase. Se discută necesitatea introducerii unor metodologii adecvate pentru determinarea disponibilității *in vitro* a substanței medicamentoase dintr-o formă farmaceutică solidă, administrată pe calea cea mai obișnuită și mai bine studiată (calea orală) și care să se coreleze, în rezultate, cu datele absorbției *in vivo*. Se fac considerații biofarmaceutice asupra absorbției medicamentelor prin alte căi decît mucoasa gastrointestinală și anume, prin : absorbție parenterală, rectală, vaginală, cutanată, oculară, nazală, otică, prin mucoasa orală, prin inhalații etc. Distribuția, biotransformarea și excreția substanțelor medicamentoase cu implicațiile farmacocinetice sînt înscrise în capitolul următor, cu exemplificarea tipurilor de reacție (oxidare, reducere, hidroliză și conjugare) care, la rîndul lor, sînt clasificate pe subtipuri de reacție.

În capitolul al 13-lea, autorul tratează despre latura esențială a biofarmaciei, biodisponibilitatea — noțiune de asemenea recentă în nomenclatura de specialitate. Conceptul de biodisponibilitate, care constituie un criteriu esențial în evaluarea eficacității medicamentelor, se referă la eficiența relativă a absorbției substanței medicamentoase din forma farmaceutică administrată, respectiv fracțiunea susceptibilă de a fi utilizată de organism sau, altfel exprimat, cantitatea intrată în circulație sistemică, capabilă să realizeze răspunsul farmacologic dorit. În ce privește determinarea biodisponibilității, este redat modul de evaluare, se relevă unele implicații cu consecințe practice, ca : stabilirea procentului de substanță activă absorbită din medicamentul administrat, cu urmări directe în ajustarea posologiei, precum și cantitatea de substanță absorbită dintr-un medicament test, în comparație cu a altuia standard, aspect legat de bioechivalența medicamentelor și echivalența terapeutică a unor medicamente echivalente chimic, dar formulate diferit. Considerațiile teoretice sînt completate cu reprezentarea schematică a curbelor concentrației medicamentoase sanguine în timp și reprezentarea curbelor excreției urinare, după administrarea acelorași doze din diferite produse medicamentoase sau a unei doze unice de medicament.

Întrucît biofarmacia include în sfera sa preocupări de optimizare a biodisponibilității, s-a vorbit de necesitatea unor modele de optimizare a formulării.

Lucrarea este însoțită de o bogată iconografie (aproximativ 120 de tabele, formule chimice, grafice, scheme, schițe), prin care s-a urmărit redarea sugestivă a fenomenelor descrise. La sfîrșitul fiecărui capitol a fost înserată bibliografia respectivă.

Obiectivul care a stat la baza alcătuirii și sistematizării bogatului material de referință privind biofarmacia l-a constituit — după cum mărturisește însuși autorul — „evidențierea rolului factorilor de formulare a medicamentelor., fizico-chimici, precum și a celor biologici, în biodisponibilitatea medicamentelor și, totodată, evaluarea acesteia în contextul eficienței optime a formelor farmaceutice".

Prin ținuta sa științifică, prin aportul cu totul nou pe care acest subiect îl aduce la completarea bibliografiei de specialitate, prin excelenta prezentare grafică, ca și prin acuratețea și sobrietatea stilului, lucrarea „Introducerea în biofarmacie", elaborată de doctorul farmacist Sorin E. Leucuța, de la Catedra de tehnică farmaceutică a Facultății de farmacie din Cluj-Napoca, constituie una din cele mai valoroase publicații farmaceutice românești apărute în ultima vreme.

Graziella Baicu

Conținutul în acid ascorbic al plantelor din ordinul Rosales și Leguminosales

Lucreția Istrătescu-Guți

Catedra de tehnică farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

S-a determinat conținutul în acid ascorbic în 55 de organe vegetale care aparțin la 38 de specii din ordinul Rosales *și* Leguminosales.

Conținutul în acid ascorbic al acestor plante a variat între 89—1926 mg pentru 100 g produs uscat.

Organele vegetative cu conținut mare de acid ascorbic au fost: fructele de măcieș, coacăze, fragi, frunzele de măr, păr, gutui, cais, piersic etc.

Acidum ascorbicum

Trunchiul *Melophyta*, conform clasificării lui Grossheim, este cel mai polimorf trunchi dintre toate liniile de dezvoltare a angiospermelor. Acest trunchi dă mai multe ramuri care sînt concentrate în special în limitele treptei a doua de dezvoltare. Numai unele ordine ajung la treapta a treia de dezvoltare și anume : ordinul *Rubiales*, *Tricoccae*, *Fagales*, *Juglandales* etc.

Ordinul *Rosales* este privit de Grossheim în limite mai largi decît de alți specialiști (Hutchinson, Gozo-Polianschi); familia *Crasulacee* și *Saxifragaceae* aparțin ordinului *Rosales*, fără a forma un ordin separat, care în schema lui Hutchinson se găsește așezat între ordinele *Ranales* și *Caryophyllales*.

La multe plante din familia *Rosaceae* s-a constatat prezența acidului ascorbic, găsindu-se cantități apreciabile în frunzele și fructele de *Rosa*, în frunzele de *Malus pumila*, în fructele de *Sorbus persica* și *aucuparia*, în părțile vegetative ale plantelor *Potentilla reptans*, *Sanquisorba alpina* etc.

Ordinul *Leguminosales* cuprinde un număr mare de specii și este perfect de bine caracterizat din punct de vedere morfologic și fiziologic.

Leguminoasele sînt reprezentate mai ales prin ierburi perene, mai rar prin ierburi anuale.

La plantele din acest ordin s-au găsit alcaloizi (reprezentanții *Sophoraelor*), substanțe care sînt oarecum predecesori ai alcaloizilor (*Trigonella Pisum*, *Vicia* etc.) și glicozide (lotusina, faseolunatina etc.).

T. I. Serghievskaia a găsit 0,133 mg acid ascorbic la 100 g de frunze uscate de *Gleditschia triacanthos* și 113,5 mg în frunzele de *Cercis siliquastrum*.

Pentru cunoașterea mai completă a prezenței vitaminei C în plantele care aparțin acestor ordine am efectuat o serie de determinări după procedeul indicat într-o lucrare anterioară, iar rezultatele sînt cuprinse în tabelele I și II.

Tabelul I

Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinul R o s a l e s

Nr. crt.	Denumirea plantei	Data determinării	Organul studiat	Umiditate	Acid ascorbic mg%	
					Produs cu umiditate	Produs cu umiditate 0
1	2	3	4	5	6	7
1	*Spiraeae ulmaria* L.	30/V/962	partea suprate-restră	62	—	145
			frunză	53	—	89
2	*Rubus caesius* L.	3/VII/963	fruct	90	25	250
3	*Rubus fructicosus* L. (mur)	7/VII/962	fruct	88	—	120
			frunză	60	—	200
4	*Fragaria vesca* L. (fragă)	3/VII/963	fruct	70	—	250
5	*Potentilla reptans* L. (cinci degete)	20/VI/964	partea suprate-restră	78	85	385
6	*Geum urbanum* L. (cerențel)	20/VI/964	,,	73	127	469
7	*Sanguisorba off.* L.	22/VI/963	,,	74	—	272
8	*Agrimonia eupatoria* L.	21/VI/962	,,	48	—	129
			frunză	66	156	460
9	*Cydonia vulgaris* Pers. (gutui)	13/VIII/964	fruct	64	—	20
10	*Pirus sativa* Lam. (păr)	13/VIII/964	frunză	31	215	438
			fruct	82	—	33
11	*Malus communis* L. (măr)	13/VIII/964	frunză	72	245	881
			fruct	75	—	24
12	*Malus baccata* L.	13/VIII/964	frunză	43	—	465
			fruct	76	—	159
13	*Sorbus aucuparia* L. (scoruș)	3/VI/963	frunză	61	—	72
			fruct	70	—	282
14	*Crataegus oxyacanta* L. (păducel)	8/VI/962	frunză	74	—	331
			frunză	63	105	105
15	*Cerasus avium* L. (cireș)	5/VI/962	fruct	90	—	220
			frunză	61	223	571
16	*Padus racemosa* Lam.	16/VI/964	fruct	48	—	123
			frunză	69	236	760
17	*Armeniaca vulgaris* Lam. (cais)	18/VI/964	fruct	88	—	37
			frunză	60	336	840
18	*Piersica vulgaris* Mill.	13/VIII/964	fruct	90	11	113
19	*Sedum maximum* L.	7/VI/964	frunză	95	59	1 178
20	*Saxyfraga cuneifolia* L.	6/IV/964	frunză	92	155	1 936
21	*Crysosplenium alternifolium* L.	6/IV/964	frunză	91	56	626
22	*Ribes nigrum* L.	5/VI/963	fruct	90	—	350
23	*Ribes grosularia* L. (agriș)	3/VII/1964	fruct	90	—	500

Tabelul II

Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinul L e g u m i n o s a l e s

Nr. crt.	Denumirea plantei	Data determinării	Organul studiat	Umiditate	Acid ascorbic mg %	
					Produs proaspăt	Produs cu umiditate 0
1	*Cercis siliquestrum* L.	16/VI/964	frunză	61	235	608
			fruct	70	—	310
2	*Gleiditschia triacanthos* L.	14/VI/964	frunză	60	272	680
			fruct	40	141	235
3	*Sophora japonica* L.	5/IX/963	frunză	66	181	527
4	*Lupinus luteus* L.	5/VI/962	partea supraterestră	84	90	563
5	*Trifolium campestre* Schreb.	7/V/963	,,	70	94	315
6	*Trifolium incarnatum* L.	29/V/967	,,	76	—	0
7	*Medicago sativa* L.	29/V/967	,,	73	—	307
8	*Vicia sepium* L.	5/VI/963	,,	82	135	750
9	*Vicia craca* L.	29/V/967	,,	63	—	272
10	*Pisum sativum* L. (mazăre)	20/V/963	fruct	76	—	102
11	*Phaseolus vulgaris* L. (fasole)	3/VI/963	frunză	82	118	658
			fruct	74	—	98
12	*Lathyrus pratensis* L.	29/V/967	partea supraterestră	73	—	102
13	*Lathyrus hirsuta* L.	29/V/967	,,	79	—	1 095
14	*Galega officinalis* L.	21/VI/964	frunză	73	302	1 120
15	*Amorpha fructicosa* L.	29/V/967	partea supraterestră	60	—	173
16	*Robinia pseudacacia* L. (salcîm)	1/VI/963	frunză	69	—	243
			inflorescență	87	—	345

Analiza datelor din tabele permite următoarele observații :

— plantele din ordinul *Rosales* se caracterizează printr-o mare variație a conținutului de acid ascorbic, deoarece limitele sînt de 89—1936 mg/100 g frunze uscate și 20—500 mg/100 g fructe uscate ;

— conținutul mare de acid ascorbic raportat la produs uscat, pentru plantele din familia *Saxifragaceae*, este condiționat de gradul mare de umiditate al respectivelor plante (90—95%) ;

— raportarea conținutului de acid ascorbic la produsul cu umiditate arată că în acest caz conținutul în acid ascorbic la aceste plante (35—155 mg %) rămîne inferior conținutului în acid ascorbic al frunzelor de *Pomoideae* (136—336 mg %) ;

— prezența unei cantități mai mari de acid ascorbic în frunzele unor plante din ordinul *Rosales* poate fi condiționată de prezența compușilor fenolici (arbutozid, acid clorogenic etc.) și a compușilor de tip flavonoidic ;

— fructele de *Pomoideae* (mere, pere, gutui etc.) se caracterizează printr-un conținut mic de acid ascorbic (20—33 mg/100 g produs uscat). În compoziția chimică a acestor fructe predomină zaharurile și substanțele pectice ;

— la majoritatea fructelor care aparțin plantelor din ordinul *Rosales*, se observă că conținutul în acid ascorbic scade pe măsură ce fructele ajung în perioada de maturație (fructele de măcieș, păducel, măr, păr etc.).

Fenomenul acesta se poate explica prin rolul pe care acidul ascorbic îl are în celula vegetală și anume rolul de transportor de hidrogen, în pro-

cesele de oxidare biologică; în cazul de faţă — transformarea glucidelor în acizi poliuronici (acizi pectici).

— Conţinutul în acid ascorbic al speciilor de *Potentilla*, *Geum* şi *Fragaria* este asemănător. Toate aceste specii conţin cantităţi variabile de substanţe de natură tanică.

Din cele arătate se constată că reprezentanţii ordinului *Rosales* se caracterizează printr-un conţinut mediu de acid ascorbic. Pentru conţinutul mai mare de acid ascorbic pot fi valorificate, alături de fructele de măcieş, coacăze, fragi, frunzele speciilor ce aparţin tribului *Pomoideae* (frunzele de măr, păr, gutui, cais, piersic etc.).

CONCLUZII

1. S-a determinat conţinutul în acid ascorbic la 55 de organe vegetative care aparţin la 38 de specii de plante.
2. Reprezentanţii ordinului *Rosales* şi *Leguminosales* se caracterizează printr-un conţinut mediu de acid ascorbic.
3. Pentru conţinutul mai mare de acid ascorbic pot fi valorificate, alături de fructele de măcieş, coacăze, fragi, frunzele speciilor care aparţin tribului *Pomoideae* (frunzele de măr, păr, gutui, cais).

BIBLIOGRAFIE

1. ADAM L. şi colab. — *Revista med. I.M.F., Tg. Mureş*, 1956, 2, 55—59.
2. BLAGOVESCENSKI A. V. — Bazele biochimice ale procesului de evoluţie la plante. Ed. agro-silvică, Bucureşti, 1953, 204—206.
3. CORDERO G. — *Minerva farm.*, 1962, 5, 81.
4. ISTRĂTESCU-GUŢI LUCREŢIA, FORSTNER S. — *Farmacia (Buc.)*, 1974, 8, 489.
5. MAXIM M., BORŞ G. — *România medicală*, 15 sept. 1941.
6. ROTTER R. şi colab. — *Z. Lebensmitt.-Untersuch.*, 1952, 95, 89—100 (C.A. 1952, 11490 g).
7. SHNAIDMAN L. şi colab. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1966, 20,15.
8. STENZEL E., FELDHEIM N. — *Pharmazie*, 1964, 3, 158—160.
9. TEITEL A. şi colab. — Comunicare Acad. R.P.R., 1966, 7.

Articol intrat în redacţie la 25.XII.1975.

Indicele de clasificare: 547.475.2

SUMMARY

Lucreţia Istrătescu-Guţi — THE ASCORBIC ACID CONTENT OF PLANTS OF THE *ROSALES* AND *LEGUMINOSALES* ORDER

The ascorbic acid content was determined in 55 plant samples belonging to 38 species of the *Rosales* and *Leguminosales* order.

Ascorbic acid values ranged between 89 and 1926 mg per 100 g dry product, the highest proportions being found in brier capsules, currants, wild strawberries, the leaves of apple, pear, quince, apricot, peach trees etc.

РЕЗЮМЕ

Лукреция Истратеску-Гуцу — СОДЕРЖАНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В РАСТЕНИЯХ ПОРЯДКА ROSALES И LEGUMINOSALES

Автор подвергла количественному определению содержание аскорбиновой кислоты в 55 растительных органах принадлежащих 38 видам растений порядка Rosales Leguminosales.

Содержание аскорбиновой кислоты в этих растениях варьировало от 89—1926 мг в отношении 100 г сухого вещества.

Растительные органы с большим содержанием аскорбиновой кислоты были следующие: плоды шиповника, смородина, клубника, листья яблони, груши, гутуи, абрикоса, персика и т.д.

Cercetări în seria acizilor alcoxi-benzoici. I. 3. 4, 5-trimetoxibenzoil-tioureide

Al. Missir, C. Miu, E. Cionga

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, I.M.F. — București

REZUMAT

Se descrie sinteza a șapte compuși noi, 3, 4, 5-trimetoxibenzoil-tioureide N-substituite, necitate în literatura de specialitate.

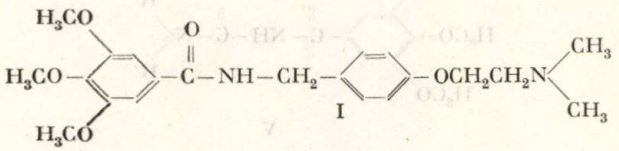
Structura derivaților obținuți, verificată prin determinări cantitative de C, H, N și S, a fost confirmată de analiza spectrală în I.R.

Trimethobenzamidum
Reserpinum

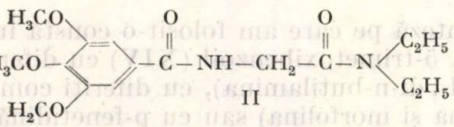
Identificarea în fracțiunea activă din molecula rezerpinei a unui rest de acid 3, 4, 5- trimetoxibenzoic (1—3) și constatarea inactivității farmacodinamice a rezerpatului de metil au dus la concluzia că acidul 3, 4, 5-trimetoxibenzoic are un rol esențial pentru acțiunea centrală a alcaloidului. Aceste observații au impulsionat cercetările privind obținerea de noi derivați ai acestui acid, cu acțiune superioară asupra sistemului nervos central.

Unii esteri bazici ai acidului trimetoxibenzoic : Metofenozat, Hidroxizintrimetoxibenzoat, Difenamilat, Trimebutin, sînt curent folosiți în clinică, avînd proprietăți tranchilizante (4), hipotensive și antifibrilante (5, 6), respectiv spasmolitice ; prin cuaternizarea acestor produși, acțiunile gangliobiocatoare-hipotensive sînt intensificate (7).

Compușii cei mai activi sînt însă amidele acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic. Astfel, trimetobenzamida (I) este folosită ca antiemetic (8, 9), iar Trimeglamida (II) ca sedativ cu toxicitate redusă și toleranță bună (10).



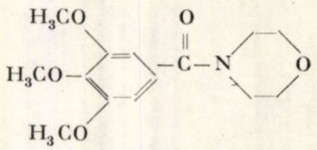
I



II

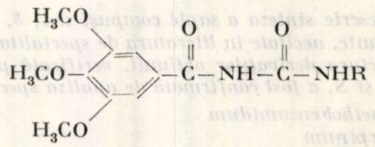
În cadrul unor ample studii efectuate de L. Vargha și colab. (11), precum și de J. Borsy și colab. (12) s-a constatat că morfolida acidului trimetoxibenzoic (Trioxazina) (III) are o pronunțată acțiune neuroseda-

tivă și este utilizată astăzi ca tranchilizant minor, cu activitate și toleranță superioară Meprobamatului.



III

Acțiunea tranchilizantă a fost pusă în evidență și la unele ureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic, ca de exemplu 3,4,5-trimetoxibenzoilureea (IV, R = H) și, mai ales, 3,4,5-trimetoxibenzoil-butilureea (IV, R = C_3H_9) (13—15).

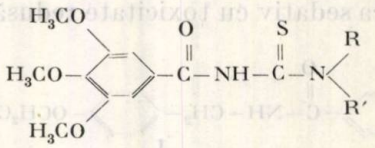


IV

Succinta prezentare a datelor din literatură din care reiese că unele amide și ureide ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic au certe acțiuni asupra sistemului nervos central confirmă, cel puțin parțial, ipotezele privind rolul acestui acid în acțiunea farmacodinamică a rezerpinei.

În lucrarea de față descriem sinteza unor noi derivați ai acidului 3,4, 5-trimetoxibenzoic și anume o serie de tioureide, cu formula generală V, substituite la azot cu diferite grupări alifatice sau aromatice (VI—XII), care prezintă relații structurale apropiate cu ureidele menționate mai sus. Tioureidele obținute nu sînt citate în literatura de specialitate pe care am putut să o consultăm.

În tabelul I sînt redate formulele de structură și rezultatele determinărilor cantitative.



V

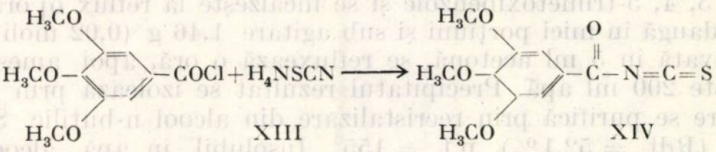
Metoda de sinteză pe care am folosit-o constă în condensarea izotiocianatului de 3, 4, 5-trimetoxibenzoil (XIV) cu diferite amine secundare (dietil-, di-n-propil-, di-n-butilamina), cu diferiți compuși heterociclici (pirolidina, piperidina și morfolina) sau cu p-fenetidină, în acetonă anhidră la reflux; procedeul a fost aplicat de altfel de G. J. Durant și colab. la prepararea unor benzoiltiourei (16).

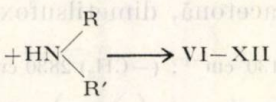
Izotiocianatul de 3, 4, 5-trimetoxibenzoil a fost obținut prin condensarea clorurii acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic (XIII) cu tiocianat de amoniu în acetonă anhidră la reflux; pentru faza următoare a sintezei,

Tabelul I

Nr. compus	R	R′	Formula brută / Greutatea moleculară	Determinarea cantitativă C% c/g	H% c/g	N% c/g	S% c/g
VI	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	$C_{15}H_{22}N_2O_4S$ 326,42	55,19 55,29	6,79 6,83	8,58 8,72	9,82 9,73
VII	$n-C_3H_7$	$n-C_3H_7$	$C_{17}H_{26}N_2O_4S$ 354,47	57,59 57,39	7,39 7,17	7,91 7,98	9,05 9,40
VIII	$n-C_4H_9$	$n-C_4H_9$	$C_{19}H_{30}N_2O_4S$ 382,52	59,65 59,36	7,91 7,74	7,33 7,21	8,38 8,78
IX	H	$-C_6H_4OC_2H_5-4$	$C_{19}H_{22}N_2O_5S$ 390,46	58,44 58,70	5,68 5,77	7,18 7,25	8,21 8,29
X	$-NRR' = -N$		$C_{15}H_{20}N_2O_4S$ 324,39	55,53 58,81	6,22 6,37	8,64 8,70	9,88 9,96
XI	$-NRR' = -N$		$C_{16}H_{22}N_2O_4S$ 338,43	56,78 57,14	6,55 6,45	8,28 8,18	9,47 9,52
XII	$-NRR' = -N$ O		$C_{15}H_{20}N_2O_5S$ 340,40	52,92 53,08	5,92 5,98	8,23 8,30	9,42 9,61

el nu a mai fost separat, tioureidele menţionate obţinîndu-se la adăugarea aminelor corespunzătoare în amestecul de reacţie, urmată de refluxare timp de o oră.





Izotiocianatul de 3, 4, 5-trimetoxibenzoil nu a fost caracterizat ca atare, ci sub formă de N-(3, 4, 5-trimetoxibenzoil)-tiocarbamat de metil, rezultat la tratarea cu alcool metilic a reziduului obţinut după evaporarea acetonei din amestecul de reacţie al condensării clorurii acidului cu tiocianatul de amoniu.

Clorura acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic (XIII) a fost obţinută cu randamente bune (87 %) la tratarea directă a acidului respectiv cu clorură

de tionil (1 = 1,5); purificarea a fost făcută prin precipitare cu ligroină din soluție benzenică (17,18).

Tioureidele sintetizate (VI—XII) sînt compuși cristalizați, de culoare albă sau alb-gălbuie, cu o solubilitate redusă în solvenți obișnuiți, ceea ce a făcut dificilă purificarea lor. Din aceste motive randamentele raportate la produsul pur sînt cuprinse între 30—52%.

Structura compușilor, dedusă din sinteză, a fost verificată prin determinări cantitative de C, H, N, S și a fost confirmată de analiza spectrală în I.R., punîndu-se în evidență absorbții caracteristice pentru grupările >C = O (1715—1645 cm^{-1} și 1590—1580 cm^{-1}), >C = S (1360 — 1335 cm^{-1}) și >NH amidic (3445—3140 cm^{-1}).

În partea experimentală menționăm și alte atribuții caracteristice fiecărui compus.

Spectrele I.R. au fost determinate cu un spectrofotometru Zeiss UR 10 cu dublu fascicul, în pastilă KBr.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

CLORURA ACIDULUI 3. 4, 5-TRIMETOXIBENZOIC

106,10 g (0,50 moli) acid 3, 4, 5-trimetoxibenzoic și 89,5 g (0,75 moli) clorură de tionil se încălzesc trei ore pe baia de apă la 60°, pînă la încetarea degajării de acid clorhidric și bioxid de sulf. După eliminarea la presiune redusă a excesului de clorură de tionil, reziduul solid se dizolvă la cald în benzen anhidru, se adaugă 10 g cărbune activ și se refluxează 10 minute. Se îndepărtează prin filtrare cărbunele, filtratul fiind apoi concentrat la o treime din volum; la adăugarea unui volum dublu de ligroină și după răcire se separă 101 g produs (Rdt. = 87,6), p.t. = 78—79°.

1-(3, 4, 5-TRIMETOXIBENZOIL)-3,3-DIETILTIOUREA (VI)

La o soluție de 1,6 g (0,02 moli) tiocianat de amoniu, în prealabil uscat la 100°, în 20 ml acetonă anhidră, se adaugă 4,6 g (0,02 moli) clorură a acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic și se încălzește la reflux o oră. După răcire se adaugă în mici porțiuni și sub agitare 1,46 g (0,02 moli) dietilamină dizolvată în 5 ml acetonă, se refluxează o oră, apoi amestecul se toarnă peste 200 ml apă. Precipitatul rezultat se izolează prin filtrare; după uscare se purifică prin recristalizare din alcool n-butilic. Se obțin 3,3, g VI (Rdt. = 52,1%), p.t. = 155°. Insolubil în apă, alcool etilic, alcool metilic; solubil în acetonă, dimetilsufoxid.

Spectru I.R.: ($-OCH_3$) 1130 cm^{-1}; ($-CH_3$) 2830 cm^{-1}; (>C=O) 1650, 1590 cm^{-1}; (>C=S) 1345 cm^{-1}; (>NH) 3140 cm^{-1}; (>CH_2) 1455, 1420 cm^{-1}.

1-(3, 4, 5-TRIMETOXIBENZOIL)-3,3-DI(n-PROPIL)TIOUREA (VII)

Tehnica de lucru similară compusului VI; se folosesc aceleași cantități de clorură a acidului și de tiocianat de amoniu și 2,02 g (0,02 moli) di-(n-propil) amină. Produsul brut se purifică prin recristalizare dintr-un amestec de alcool metilic-apă (1 : 1) obținîndu-se 3,7 g VII

(Rdt. 52,2), p. t. 224°. Insolubil în apă, ligroină, propilenglicol; solubil în acetonă, benzen, toluen.

Spectru I.R.: (—OCH) cm^{-1}; ($-CH_3$) 2860 cm^{-1}; (>C=O) 1660, 1590 cm^{-1}; (>C=S) 1340 cm^{-1}; (>NH) 3220 cm^{-1}; (>CH_2) 1425 cm^{-1}.

1-(3, 4, 5-TRIMETOXIBENZOIL)-3,3-DI(n-BUTIL) TIOUREA (VIII)

Se lucrează în același mod, folosind la condensare 2,58 g (0,02 moli) di(n-butil)amină. Produsul brut se purifică prin precipitare cu apă din alcool metilic. Se obțin 2,4 g VIII (Rdt. 31,3%), p.t. = 104—105°. Insolubil în apă, ligroină, propilenglicol; solubil în alcool etilic, benzen.

Spectru I.R.: ($-OCH_3$) 1120 cm^{-1}; ($-CH_3$) 2845 cm^{-1}; (>C=O) 1670, 1590 cm^{-1}; (>C=S) 1345 cm^{-1}; (>CH_2) 1425 cm^{-1}.

1-(3,4,5-TRIMETOXIBENZOIL)-3-(4-ETOXIFENIL) TIOUREA (IX)

Tehnica de lucru similară compușilor precedenți, folosind la condensare 2,74 g (0,02 moli) p-fenitidină. Purificarea produsului brut se face prin precipitare cu apă din alcool izopropilic și apoi prin recristalizare din alcool n-butilic.

Se obțin 2,3 g IX (Rdt. = 30%), p.t. = 123°. Solubil în acetonă, benzen și dioxan; insolubil în apă, alcool butilic.

Spectru I.R.: (OCH_3) 1120 cm^{-1}; (CH_3) 2835 cm^{-1}; (>C=O) 1650, 1580 cm^{-1}; (>C=S) 1360, 1330, cm^{-1}; (>NH) 3370 cm^{-1}.

1-(3, 4, 5-TRIMETOXIBENZOIL)-3,3-TETRAMETILEN-TIOUREA (X)

Tehnica de lucru asemănătoare compușilor precedenți, folosind la condensare 1,42 g (0,02 moli) pirolidină. Produsul brut se purifică prin recristalizare din alcool n-butilic. Se obțin 2 g X (Rdt. = 30,8%), p.t. = = 185°. Insolubil în apă, alcool etilic, benzen, solubil în acetonă.

Spectru I.R.: (—OCH_3) 1125 cm^{-1}; (>C=O) 1650, 1580 cm^{-1}; (>C=S) 1335 cm^{-1}; (>NH) 3275 cm^{-1}; (>CH_2) 1455, 1420 cm^{-1}.

1-(3, 4, 5-TRIMETOXIBENZOIL)-3,3-PENTAMETILENTIOUREA (XI)

Tehnica de lucru asemănătoare compușilor precedenți, folosind la condensare 1,70 g (0,02 moli) piperidină. Purificarea produsului brut se face prin recristalizare din amestec alcool metilic și apă (1 : 2), apoi din alcool butilic. Se obțin 2,2 g XI (Rdt. = 32,5%), cu p.t. — 162°. Insolubil în apă, alcool etilic, benzen; solubil în dimetilsulfoxid.

Spectru I.R.: ($-OCH_3$) 1125 cm^{-1}; ($-CH_3$) 2840 cm^{-1}; (>C=O) 1650, 1580 cm^{-1}; (>C=S) 1335 cm^{-1}; (>NH); 3440, 3260 cm^{-1} (>CH_2) 1460, 1420 cm^{-1}.

1-(3, 4, 5-TRIMETOXIBENZOIL)-3,3-ANHIDRO-BIS (2-HIDROXIETIL)-TOUREA (XII)

Se lucrează în același mod, folosind la condensare 1,74 g (0,02 moli) morfolină. După purificarea produsului brut, prin recristalizare din amestec alcool metilic-apă (1 : 1) și apoi din alcool butilic, rezultă 2,3 g XII (Rdt. = = 33,8%), p.t. = 186°. Insolubil în apă, alcool etilic, benzen; solubil în acetonă și dimetilsulfoxid.

Spectru I.R.: ($-OCH_3$) 1130 cm^{-1}; ($-CH_3$) 2835 cm^{-1}; ($>C=O$) 1680, 1645, 1585 cm^{-1}; ($>C=S$) 1340 cm^{-1}; ($>NH$) 3445 cm^{-1} ($>CH_2$) 1465, 1425 cm^{-1}.

CONCLUZII

Prin condensarea izotiocianatului de 3, 4, 5-trimetoxibenzoil cu diferite amine secundare (dietil-, di-n-propil-, di-n-butilamina), cu compuși heterociclici (pirolidina, piperidina, morfolina) sau cu p-fenetidina, în acetonă anhidră la reflux, s-au obținut șapte tiourei de N-substituite ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic.

Produșii sintetizați nu sînt citați în literatura de specialitate.

Structura noilor compuși, dedusă prin sinteză, a fost verificată prin analiză elementară cantitativă — C, H, N, S — și confirmată de spectrele în I.R.

BIBLIOGRAFIE

1. FURHENMEIER A., LUCAS R., MAC PHILLAMY H. B., MUELLER J. M., SCHLITTLER E. — *Experienta*, 1953, 9, 331.
2. KLOHS M. W., DRAPER M. D., KELLER E., PETRACEK F. J. — *J. Amer. chem. Soc*, 1953, 75, 4 867.
3. NEUSS N., BOAR H. E., FORBES J. W. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 4 870.
4. SIMONYI J., BOYTHE L., VERWES Z. — *Acta pharm. hung.*, 1964, 34(3), 114—120.
5. MARCHI DE E., TORRIELLI M. — *Chimie thérap.*, 1968, 3(3), 210—213.
6. HATANO N., SOHJI Y., KAWASCHIMA K., KANEKO H. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1971, 121(11), 1 628—1 633.
7. BHATNAGAR S. P., COLL MC J. D. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1965, 153, 172.
8. BENSLAY D. N., CUTCHEON MC. R. S. — *J. pharm. Sci.*, 1961, 50. 760.
9. GOLDBERG M. W., TEITEL S. — Brevet S.U.A. 2879293, 1959; C.A. 53, 1959, 16066 i.
10. KUEHNE M. E., LAMBERT B. F. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1959, 81, 4 278.
11. VARGHA L., KASZTREINER E., BORSY J., KARKAS L., KUSTMANN J., DUMBOVICH B. — *Biochem. Pharmacol.*, 1962, 11,639.
12. BORSY J., FEKETE M., CZIZMADIA Z. — *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1961, 19, 27.
13. ROEHNERT H. — *Arch. Pharm.*, 1959, 292, 671.
14. MULLER I.M., KIESELWETTER R., GEBHARD X., BARTA H. — *Pharmazie*, 1960, 15, 902.
15. THYBUSCH D. — *Pharmazie*, 1966, 21, 310.
16. DURANT G. J., SMITH G. M., SPICKETT R. G. W., WRIGHT S. H. B. — *J. Med. chem.*, 1966, 9, 26.
17. DESSI P. — *Arch. ital. Sci. farmacol.*, 1952, 2(3), 376, *Chem. Abstr.*, 1956, 50, 3314, i.
18. GENSLER W. J., SAMOUR C. M., WANG S. Y., JOHNSON F. — *J. Amer. chem Soc.*, 1960, 82, 1 714.

Articol intrat în redacție la 1.XII.1976

Indicele de clasificare: 615.717 Reserpina

SUMMARY

Al. Missir, C. Miu, E. Cionga — INVESTIGATIONS ON THE ALCOXY-BENZOIC ACID SERIES. I. 3, 4, 5-TRIMETOXYBENZOYD-THIOUREIDS

The descirption is given of the synthesis of seven new compounds, N-substituted 3, 4, 5-trimetoxybenzoyl-thioureids, not mentioned in the speciality literature.

The structure of the derivatives obtained, checked by quantitative determinations with C, H, N and S, was confirmed by spectral analysis in infrared light.

CONTENTS

Page

Original Works. Experimental Investigations

I. Ciulei, Engletina Pelegrino — *Contributions to the Study of the Content in Vitamins C, B_1 and PP of the Alga Ulothrix implexa* 65

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *Contributions to the Study of the Spectra in Infrared Light of Some 1, 3, 4-thiadiazol Derivatives, Note II* 69

V. Zotta, Margareta Popescu, Georgeta Coca, Violeta Lupu, Amelia Nica — *New Investigations in the Nicotinic Acid Derivative Series* 75

I. Grecu, Dudutz Gyöngyi — *Physico-Chemical Study of the Interaction between Boric Acid and Some Antibiotics* 81

E. Puşcaru, Silvia Boteanu, Dorina Tuchel, I. San Marina — *Fluid Antiseptic Spray and Gel Ointment Dressings for Burns and Wounds* 89

R. Vasiliev, Ştefania Enache, T. Constantinescu — *Contributions Regarding the Applications of Thin Layer Chromatography in the Study of Some Phenothiazine Derivatives* 95

Aura Cicotti — *Petasites kablikianus Tausch. and Petasites albus (L.) Their Antispatic Action in vitro* 107

Silvia Creangă, Gh. Zuchi, Gh. Morait — *Analytical Studies Concerning the Institution of New Methods of Analysis of Pyrazinamide. Note II.* 113

Lucreţia Istrătescu-Guţi — *The Ascorbic Acid Content of Plants of the Rosales and Leguminosales* Order 119

Al. Missir, C. Miu, E. Cionga — *Investigations on the Alcoxy-Benzoic Acid Series. I. 3, 4, 5-Trimetoxybenzoyl-Thioureids* 123

Reports

Rewiews

1977 SEP

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

I. Ciulei, Engletina Pelegrino — *Contribuții la studiul conținutului în vitaminele C, B_1 și PP ale algei Ulothrix implexa* 65

D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *Contribuții la studiul spectrelor în I.R. ale unor derivați ai 1, 3, 4-tiadiazolului. Nota II* 69

V. Zotta, Margareta Popescu, Georgeta Coca, Violeta Lupu, Amelia Nica — *Noi cercetări în seria derivaților acidului nicotinic* 75

I. Grecu, Dudutz Gyöngyi — *Studiul fizico-chimic al interacțiunii dintre acidul boric și unele antibiotice* 81

E. Pușcaru, Silvia Boteanu, Dorina Țuchel, I. San Marina — *Pansament fluid antiseptic spray și gel-unguent pentru arsuri și plăgi* 89

R. Vasiliev, Ștefania Enache, T. Constantinescu — *Contribuții privind aplicațiile cromatografiei pe strat subțire în domeniul unor derivați fenotiazinici* 95

Aura Cicotti — *Petasites kablikianus* Tausch. și *Petasites albus L. Acțiunea antispastică in vitro* 107

Silvia Creangă, Gh. Zuchi, Gh. Morait — *Studii analitice privind instituirea de noi metode de analiză a pirazinamidei. Nota II* 113

Lucreția Istrătescu-Guți — *Conținutul în acid ascorbic al plantelor din ordinul Rosales și Leguminosales* 119

Al. Missir, C. Miu, E. Cionga — *Cercetări în seria acizilor alcoxi-benzoici. 1.3, 4, 5-trimetoxibenzoil-tioureide* 123

Recenzii

Referate

„Taxele poștale plătite conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/8636/1976"

EDITURA MEDICALĂ

I. P Informația c. — 7061

42 414

Lei 3

E 2159

REFERATIVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil :	prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct :	prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție :	farm. VASILICA ANTONESCU
	conf. ST. TĂMĂȘDAN

MEMBRI:

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERECHET, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

3

IULIE — SEPTEMBRIE 1977

CONTENTS

Page

V. Zotta, Margareta Popescu, Al. Missir, Jeana Soare, Victoria Căpitănescu, Viorica Predescu, Elena Dicu, Maria Neacşu — *Investigations on the Piperazine Series. New N-Phenyl-Piperazine Acylate Derivatives* 129

Gh. Nuţă, St. Tămăşdan, Maria Seicaru — *Chromatographic and Electrophoretic Analysis of Tetrasodic and Disodic Adenosine Triphosphate* 137

Viorica Hodişan, M. Tămaş — *Sarothamnus scoparius (L) Wimm. in the Pădurea Neagră Spa (Bihor District)* 143

A. Airinei, N. Oiţă — *Phenothiazine Oxidation and Thioalkylation Reactions. II. Spectral Study of Phenothiazine Oxidation with a Mixture of Concentrated Sulphuric Acid-Dimethylsulphoxide* 149

Petra Ban, Lucia Levente, Stefania Mutu — *The Incompatibility of Antibiotics with Injectable Solutions, Administered in Perfusions. Note I.* 155

D. Monciu, M. Boteanu — *Study of the Stability of Injectable 2.5% and 5% Thiamine Hydrochlorate Solutions (Romanian Pharmaceutical Specialities)* 159

Aura Cicotti, Irina Bucurescu — *On the Mechanism of Antispastic Action of the Principles in Petasites Species* 175

V. Stroescu, Al. Granici — *Experimental Investigations on Methiazine Acid and Benorylate, New Non-Steroid Antiinflammatory Agents* . . . 181

From the Activity of the USSM

Reviews

Reports

Obituary

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8. Sectorul VII — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXV IULIE 3 SEPTEMBRIE 1977

Cercetări în seria piperazinei. Noi derivați acilați ai N-fenil-piperazinei

V. Zotta, Margareta Popescu, Al. Missir, Jeana Soare, Victoria Căpitănescu, Viorica Predescu, Elena Dicu, Maria Neacșu

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Se prezintă sinteza unei noi serii de derivați N^1-acilați ai N^4-fenil-piperazinei.*

Au fost obținuți nouă compuși noi prin trei metode diferite.

Structura compușilor dedusă prin sinteză a fost confirmată prin analiză spectrală în I.R.

Piperazina

Compușii heterociclici au constituit în ultimii ani subiectul a numeroase cercetări care au avut drept scop obținerea unor medicamente de sinteză active și cu toxicitate minimă. Literatura de specialitate menționează un număr deosebit de bogat și de variat de compuși cu structură piperazinică, dintre care unii ocupă un loc important în arsenalul terapeutic.

Introducerea nucleului piperazinic în molecula unor substanțe sau grefarea pe acest nucleu a unor grupări de complexitate variabilă a fost motivată de reactivitatea chimică deosebită a piperazinei însoțită de o acțiune de diminuare a toxicității. Pe plan farmacologic aceasta se manifestă printr-o mare electivitate de acțiune și o bună toleranță din partea organismului.

Studii recente menționează ca foarte interesanți derivații asimetrici de piperazină care au la unul din atomii de azot radicali alchilici, alchil-aromatici sau aromatici. De remarcat acțiunea antihelmintică (1), neuroleptică (2, 3, 4, 5), analgezică și antiinflamatoare (6, 7), antihistaminică (8) și vasodilatatoare (9) a unora dintre ei.

Unii autori (10) au arătat că activitatea deosebită a compușilor de acest tip este legată fie de reactivitatea chimică a nucleului, fie

în anumite cazuri, de ansamblul structural molecular în care piperazina joacă rolul de suport pentru unele grupări active.

Importanța moleculelor suport pentru o anumită activitate a compușilor care conțin în structură radicali cunoscuți ca activi a fost pusă în evidență de către Cavallini și colab. (11).

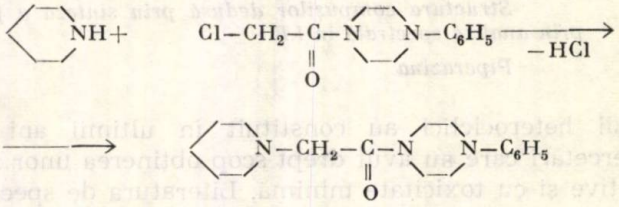
Pe de altă parte s-a remarcat (12) că în cazul derivaților de N-fenil-piperazină, prezența nucleului aromatic este o condiție de bază pentru o bună acțiune farmacologică ; înlocuirea sa cu radicali alchilici are ca rezultat o diminuare puternică a acesteia.

Pe baza celor menționate ne-am orientat cercetările asupra N-fenil-piperazinei pe care am considerat-o moleculă suport, grefînd la cel de al doilea atom de azot unele grupări recunoscute ca active din punct de vedere farmacodinamic. Cunoscînd rezultatele pozitive obținute cu unele amide, derivați de piperazină (16), am legat nucleul N-fenil-piperazinic printr-o grupare acil, de diferiți heterocicli : pirolidină, 2,5-dioxo-pirolidină, morfolină, piperidină, 2-amino-piridină etc., care se găsesc în structura multor medicamente active și cu o bună toleranță.

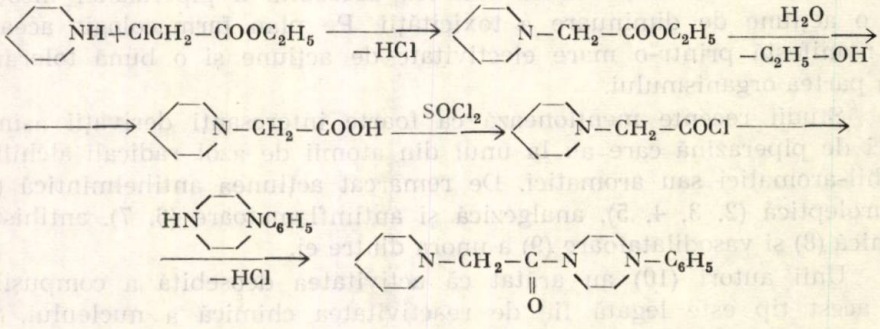
Am obținut nouă compuși noi, necitați în literatura de specialitate pe care am putut să o consultăm. Formula lor generală, structura și rezultatele determinărilor cantitative sînt menționate în tabelul I.

Prin analogie cu datele din literatură, pentru prepararea acestor derivați, am folosit mai multe metode, după cum urmează :

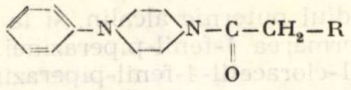
a) condensarea 1-cloracetil-4-fenil-piperazinei (1 mol) cu compusul heterociclic, de exemplu piperidina (2 moli) într-un solvent anhidru (13, 14) ; excesul de compus heterociclic servind ca acceptor de protoni.

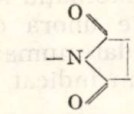
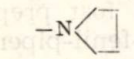
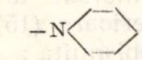
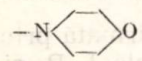
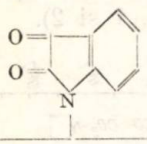
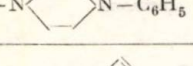
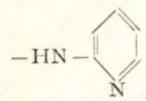
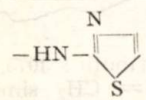
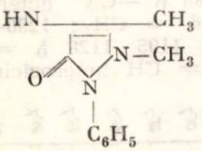


b) Condensarea componentei heterociclice (1 mol) de exemplu piperidina, cu esterul etilic al acidului monocloracetic. După hidroliză și transformare în clorura acidului corespunzător, are loc condensarea cu N-fenil-piperazina (1 sau 2 moli) într-un solvent anhidru și în prezența carbonatului de sodiu anhidru sau a hidroxidului de sodiu (15).

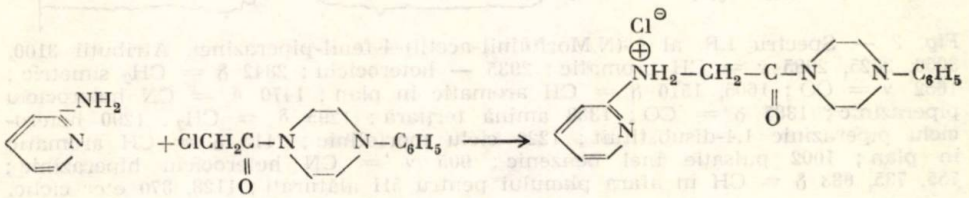


Tabelul I



Nr. compus	R	Form. brută / Greut. molec.	Determinarea cantitativă C% c/g	H% c/g	N% c/g	S% c/g	Cl% c/g
I		$C_{16}H_{19}N_3O_3$ 301,327	63,80 / 63,50	6,35 / 6,78	13,96 / 13,84	—	—
II		$C_{16}H_{23}N_3O$ 273,342	70,30 / 70,41	8,47 / 8,78	15,37 / 15,65	—	—
III		$C_{17}H_{25}N_3O$ 287,40	71,04 / 71,30	8,76 / 9,14	14,62 / 14,90	—	—
IV		$C_{16}H_{23}N_3O_2$ 289,36	66,40 / 66,20	8,01 / 8,40	14,20 / 14,10	—	—
V		$C_{20}H_{19}N_3O_3$ 349,37	69,00 / 68,75	5,85 / 5,48	12,15 / 12,00	—	—
VI		$C_{22}H_{28}N_4O$ 364,47	72,49 / 72,76	7,74 / 8,06	15,37 / 15,64	—	—
VII		$C_{17}H_{21}N_4OCl$ 332,83	61,35 / 61,12	6,36 / 6,50	16,84 / 17,05	—	10,65 / 10,75
VIII		$C_{15}H_{19}N_4OSCl$ 338,85	53,18 / 53,35	5,61 / 5,82	16,54 / 16,70	9,45 / 9,60	10,47 / 10,65
IX		$C_{23}H_{28}N_5O_2Cl$ 441,96	62,50 / 62,84	6,38 / 6,56	15,84 / 16,01	—	8,02 / 8,30

c) Condensarea 1-cloracetil-4-fenil-piperazinei (1 mol) cu componenta heterociclică (1 mol), de exemplu 2-amino-piridina, într-un solvent anhidru (12) ; din reacţie rezultă clorhidratul corespunzător :



În cursul experimentărilor noastre am constatat că 1-cloracetil-4-fenil-piperazina, în mediul puternic alcalin, și la temperatura de reacție, suferă o scindare cu formarea 1-fenil-piperazinei. Din aceste motive am efectuat condensarea 1-cloracetil-4-fenil-piperazinei cu 2 moli compus heterociclic în absența carbonatului alcalin sau a altor substanțe care să tamponeze acidul clorhidric rezultat din reacție (14).

Pentru sinteza noilor compuși am folosit metodele a și c. În două cazuri — compușii I și V — s-a aplicat o variantă a metodei în sensul că 1-cloracetil-4-fenil-piperazina a fost condensată cu combinația sodată a componentei heterociclice. Condițiile de preparare ale unora dintre compuși fiind identice, în partea experimentală am redat numai cîte un exemplu pentru fiecare metodă ; la ceilalți compuși am indicat unele constante fizice și randamentele respective.

Dintre intermediarii necesari, N-fenil-piperazina a fost preparată printr-o sinteză de tip Juriev (17, 18), iar 1-cloracetil-4-fenil-piperazina conform metodei Dalalian și Kushner (19). Ambele metode au fost descrise pe larg într-una din comunicările noastre anterioare (15).

4-amino-fenazona a fost obținută prin metoda obișnuită : nitrozarea fenazonei și reducerea nitrozo-derivatului.

Structura compușilor dedusă din sinteză a fost confirmată prin analiză spectrală în I. R. Spre exemplificare redăm spectrele I. R. și atribuțiile principalelor benzi pentru compușii II și IV (fig. 1 și 2).

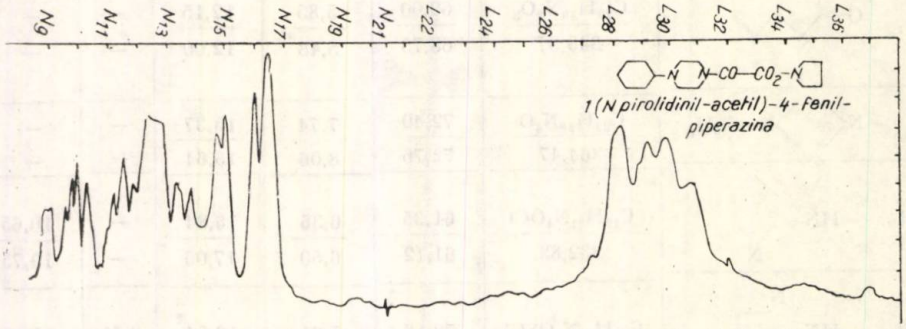


Fig. 1 — Spectru al 1-(N-pirolidinil-acetil)-4-fenil-piperazinei. Atribuții : 3075, 3040, 2980 ν = CH aromatic ; 2915 ν = CH_2 asimetric ; 2839 ν = CH_2 simetric ; 1650 ν = CO ; 1610, 1508 δ = CH aromatic în plan ; 1480 δ —CN heterociclu piperazinic ; 1388 δ = CO ; 1335 amină terțiară ; 1300 δ = CH_2 ; 1290—1235 (bandă lată) heterociclu piperazinic 1,4-disubstituit ; 1200, 1195, 1128 δ = CH aromatic în plan ; 1005 pulsație inel-benzenic ; 890 ν = CH heterociclu.

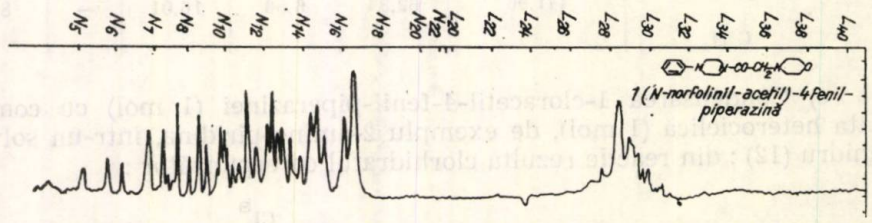


Fig. 2 — Spectru I.R. al 1-(N.Morfolinil-acetil)-4-fenil-piperazinei. Atribuții 3100, 3060, 3025, 2985 ν = CH aromatic ; 2935 — heterociclu ; 2842 δ = CH_2 simetric ; 1652 ν = CO ; 1605, 1510 δ = CH aromatic în plan ; 1470 δ = CN heterociclu piperazinic ; 1385 δ = CO ; 1338 amină terțiară ; 1295 δ = CH_2 ; 1290 heterociclu piperazinic 1,4-disubstituit ; 1220 ciclu morfolinic ; 1115 δ = CH aromatic în plan ; 1002 pulsație inel benzenic ; 905 ν = CN heterociclu hiperazinic ; 755, 735, 683 δ = CH în afara planului pentru 5H alăturați ; 1128, 870 eter ciclic.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *1-(2,5-Diceto-pirolidinil-acetil)-4-fenil-piperazina*

Peste o soluție de 2,38 g (0,01 moli) 1-clor-acetil-4-fenil-piperazina în 25 ml etanol absolut, la temperatura camerei și sub agitare, se adaugă o soluție de 1,16 g (0,01 moli) 2,5-dicetopirolidină în 25 ml etanol absolut și 0,40 g (0,01 moli) hidroxid de sodiu în 20 ml etanol absolut. Se încălzește amestecul la reflux trei ore și jumătate, apoi se răcește, obținîndu-se un produs cristalin, alb, din care prin recristalizare din etanol, rezultă 2 g compus (Rdt = 66%) cu p.t. = 195°; solubil la cald în etanol, mai greu sulubil în apă; insolubil la rece în apă și etanol.

II. *1-(N-Pirolidinil-acetil)-4-fenil-piperazina*

Peste o soluție de 2,38 g (0,01 moli) 1-clor-acetil-4-fenil-piperazina în 40 ml benzen anhidru se adaugă la temperatura camerei și sub agitare o soluție de 1,42 g (0,02 moli) pirolidină în 20 ml benzen anhidru. Se încălzește la reflux 3 1/2 ore și după îndepărtarea benzenului se obține un ulei care cristalizează la rece. După recristalizare din ligroină rezultă 2 g produs (Rdt = 73,2%) cu p.t. = 67°, solubil la rece în etanol, cloroform, benzen, acetonă și la cald în apă și ligroină.

III. *1-(N-Piperidinil-acetil)-4-fenil-piperazina*

Tehnica de lucru și proporțiile componentelor similare compusului II. Se obțin 2 g produs (Rdt. = 70%) cu p.t. = 121° (ligroină), solubil la rece în etanol, cloroform, benzen și la cald în ligroină, parțial solubil în apă.

IV. *1-(N-Morfolil-acetil)-4-fenil-piperazina*

Tehnica de lucru și proporțiile componentelor similare compusului II. Se obțin 2,30 g produs (Rdt = 79,5%) cu p.t. = 96° (ligroină). Solubil la rece în cloroform și la cald în etanol, acetonă, benzen și ligroină; insolubil în apă.

V. *1-(2',3'-Diceto-1'-indolinil-acetil)-4-fenil-piperazina*

Tehnica de lucru și proporțiile componentelor similare compusului I. Se obțin 2 g produs (Rdt. = 57,3%) cu p.t. = 103—104° (etanol : apă : 2 : 1). Solubil la rece în cloroform, acetonă, benzen și la cald în apă, etanol; insolubil în eter etilic, eter de petrol.

VI. *1-(N'Fenil-piperazinil-acetil)-4-fenil-piperazina*

Tehnica de lucru și proporțiile componentelor similare compusului II. Se obțin 1,50 g produs (Rdt. = 82,4%) cu p.t. = 111° (ligroină). Solubil la rece în cloroform, acetonă, etanol și la cald în toluen, xilen, ligroină; insolubil în apă și eter de petrol.

VII. *1-(2'-amino-1'-piridil-acetil)-4-fenil-piperazina (clorhidrat)*

Peste o soluție de 2,38 g (0,01 moli) 1-clor-acetil-4-fenilpiperazină în 25 ml benzen anhidru se picură la temperatura camerei și sub agitare o soluție de 0,94 g (0,01 moli) 2-amino-piridină în 25 ml benzen anhidru. După încălzire la reflux timp de 2 $^1/_2$ ore și îndepărtarea benzenului rezultă un produs alb din care prin recristalizare din amestec etanol : cloroform 2 : 1, se obțin 2,5 g compus (Rdt. = 78,2%) cu p.t. = 261°. Solubil la cald în apă și etanol ; insolubil în benzen.

VIII. *1-(2'-Tiazolil-amino-acetil)-4-fenil-piperazina (clorhidrat)*

Tehnica de lucru și proporțiile componentelor similare compusului VII. Se obțin 2,5 g produs (Rdt = 73,1%) cu p.t. = 303° (apă). Solubil la rece în cloroform și la cald în apă și etanol ; insolubil în benzen, eter etilic, eter de petrol.

IX. *1-(1'Fenil-2',3'-dimetil-5'-ceto-4'-pirazinil-amino-acetil)-4-fenil-piperazina (clorhidrat)*

Tehnica de lucru și proporțiile componentelor similare compusului VII. Se obțin 2 g produs (Rdt. = 45,3%) cu p.t. = 202° (benzen : etanol 2 : 1). Solubil la rece în apă și etanol ; insolubil în benzen, acetonă, eter etilic, dioxan.

CONCLUZII

În continuarea lucrărilor noastre asupra piperazinei am sintetizat nouă derivați acilați ai N-fenil-piperazinei. Compușii respectivi nu sînt citați în literatura de specialitate pe care am putut să o consultăm.

Am stabilit condițiile de lucru corespunzătoare pentru trei metode de sinteză.

Structura noilor compuși dedusă prin sinteză a fost verificată prin determinări cantitative și confirmată prin analiza spectrală în infraroșu.

BIBLIOGRAFIE

1. HERSHENSON F. M. — Brevet SUA 3646035 (1972), C.A. 1972, 77, 5523 X.
2. FRIEDRICH F. — Psihopharmaka, Die Pharmazie, 1968, 9, 220.
3. MACOTO T., HIROAKI K. — Brevet japonez 7304480, cf. C.A. 1973, 78, 111368 f.
4. BYSONTH P. T., CARKE R. N. — Brevet britanic 1300944 (1972) cf. C.A. 1973, 78, 97714 g.
5. LUYZA BALLA, SZABO G., KISZELLI E. — Brevet ungar 2214545 (1972) cf. C.A., 1973, 78, 16227 a.
6. MURAKAMI M., KAWAHARA N., KASHIWAGI T., SHIAZAKI T. — Brevet japonez 2033997 (1974), cf. C.A., 1971, 79, 87602.
7. * * * — Brevet francez 2124163 (1972) cf. C.A. 1973, 78, 97713 f.
8. WERNER L. H. — Brevet SUA 3277094 (1966) cf. C.A. 1967, 66, 10963.
9. Brevet francez M. 7792 (1971) cf. C.A. 76, 153776, b. 1972.
10. ARBASINO M., CORONO G. L. — *Bull. chim. farm.*, 1963, 103, 226.
11. CAVALLINI G., MASSARINI B. — *J. med. pharm. chem.*, 1959, 365.
12. PETIGARA R. B., DELIVALA C. V., MANDRECAR S. S. — *J. med. pharm. Chem.*, 1968, 11 (2), 332.
13. NILS L., BENGT L. — C.A. 1949, 43, 1022 d.
14. SHAMKER A. B. — *J. Pract. Chim.*, 1963, 30, 1012.

15. POPESCU MARGARETA — *Farmacia (Buc.)*,, 1967, 4, 229.
16. STRUBBE J. H. L., LINZ R. A. — Brevet RFG 2106418 (1971) of C.A., 1971, 75, 140681.
17. POLARD C. B., DOWELL L. G. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1934, 56, 2199.
18. FUJIICHI K., TOMINO H. W. — *J. Pharm. Soc. Japan.*, 1964, 74, 1 049.
19. DALALIAN H., KUSHNER S. — Brevet S.U.A. 2807617 (1957), cf. C.A., 1958, 52, 3875.

Articol intrat în redacţie la 16.III.1977

Indicele de clasificare : 615.711.481

SUMMARY

V. Zotta, Margareta Popescu, Al. Missir, Jeana Soare, Victoria Căpităneseu, Viorica Predescu, Elena Dicu, Maria Neacşu — INVESTIGATIONS ON THE PIPERAZINE SERIES. NEW N-PHENYL-PIPERAZINE ACYLATE DERIVATIVES

Nine new compunds were obtained by the synthesis of a new series of N^1-acylates and N^4-phenyl-piperazine derivatives, by three different methods.

The structure of the compounds deduced from the synthesis was confirmed by spectral analysis in infrared light.

РЕЗЮМЕ

В. Зотта, Маргарета Попеску, А. Миссир, Жана Соаре, Виктория Кэпитанеску, Виорика Предеску, Елена Дику, Мария Някшу — ИССЛЕДОВАНИЕ РЯДА ПИПЕРАЗИНА. НОВЫЕ АЦИЛОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ N-ФЕНИЛ-ПИПЕРАЗИНА

Авторы описывают синтез нового ряда N^1-ацитоловых производных N^4-фенил пиперазина.

Были получены 9 новых производных путем применения 3 различных методов. Структура полученных путем синтеза производных была подтверждена при помощи спектрального анализа в I. R.

REFERAT

ANIVERSAREA A 20 DE ANI DE LA ÎNFIINŢAREA SOCIETĂŢII DE FARMACIE DIN R.D.G., Pharmazie, 1976, vol. 31, nr. 1, p. 57—67

Cea de a 20-a aniversare a Societăţii de farmacie a constituit prilejul pentru cei peste 700 de participanţi de a sărbători acest eveniment într-un cadru festiv. Cuvîntările rostite au cuprins o retrospectivă privind dezvoltarea acestei societăţi.

Societatea de farmacie a Republicii Democrate Germane a fost înfiinţată pe data de 19.05.1955. Această societate a unit mai multe societăţi regionale, care au luat fiinţă în anii anteriori la Halle, Magdeburg, Jena, Leipzig, Branderburg, Dresden, Karl-Marx-Stadt, ceea ce constituia o fază nouă şi importantă pentru dezvoltarea ştiinţei şi industriei farmaceutice. În decursul anilor au fost cuprinşi din ce în ce mai mulţi farmacişti, numărul lor actual fiind de peste 3 300, cadre care îşi desfăşoară activitatea lor fructuoasă în întregul sector farmaceutic, inclusiv în industrie şi centre universitare.

Începînd cu anul 1956, cînd a avut loc prima plenară şi o consfătuire ştiinţifică, s-au organizat congrese, o dată la doi ani, care au fost puncte culminante în istoria Societăţii de farma-

cie, aceasta fiind recunoscută la ora actuală, pe plan național și internațional.

În cadrul Societății au activat și unele cercuri înființate începînd cu anul 1967. Cercul „Tehnologia farmaceutică" a unit specialiști din toate domeniile tangențiale cu tehnologia farmaceutică. Tot în anul 1967 a luat ființă cercul „Controlul medicamentului și standardizarea" care s-a ocupat de control, a colaborat cu industria germană și cea a țărilor socialiste. Din anul 1968 există și cercul „Organizarea și economia distribuirii medicamentelor". Acesta se ocupă de teoria și metodele privind distribuirea medicamentelor, furnizarea informațiilor, istoria farmaciei, pregătirea profesională și perfecționarea, educația, cercetarea. Cercul „Sinteza medicamentelor și plantele medicinale", înființat în anul 1969, și-a propus stimularea cercetării în domeniul plantelor medicinale și a reunit în consfătuirile organizate farmaciști, biochimiști și farmacologi. Aceste cercuri organizează periodic manifestări științifice din domeniul lor de activitate și determină în mare măsură evoluția din aceste domenii.

Membrii Societății de farmacie au elaborat în anul 1968 un plan pentru colaborare strînsă cu sectorul sanitar și cu alte discipline ale științelor naturale și sociale, pentru intensificarea colaborării interdisciplinare, intensificarea acțiunilor pentru pregătirea și perfecționarea cadrelor, pentru întărirea legăturilor externe ale Societății și sporirea activității publicistice.

Începînd cu anul 1970, revista „Die Pharmazie" publică despre activitatea Societății de farmacie, inclusiv rapoartele anuale ale prezidiului. Există o comisie care exercită o influență asupra tuturor publicațiilor farmaceutice.

Un loc de frunte în preocupările membrilor Societății îl ocupă perfecționarea cadrelor prin cursuri, prin participare la congrese, ceea ce a dus la folosirea celor mai moderne metode de lucru, colaborare strînsă cu cercetarea în domeniul farmaceutic, ca și cu organismele internaționale. Dar Societatea de farmacie nu cuprinde numai membri din rîndurile farmaciștilor, ci și chimiști, biologi și medici, dezvoltarea ei fiind oglindită în tabelele rapoartelor.

Dr. *Bärbel Stavilla*

Analiza cromatografică şi electroforetică a adenozintrifosfatului tetrasodic şi disodic

Gh. Nuţă, Şt. Tămăşdan, Maria Şeicaru

Facultatea de farmacie Bucureşti

REZUMAT

S-a analizat puritatea adenozintrifosfatului tetrasodic şi disodic, folosit la prepararea soluţiilor injectabile de Fosfobion, prin metoda cromatografiei pe hîrtie şi electroforetică.

Fracţiunile nucleotidice, după separare prin cromatografie şi electroforeză pe hîrtie, au fost reperate în lumină ultravioletă la 254 nm, folosind o lampă produsă de firma eleveţiană „Camag".

Spoturile au fost decupate sub formă de dreptunghiuri şi eluate cu HCl 0,1 n timp de 24 de ore la temperatura laboratorului. Citirile s-au făcut la 257 şi 290 nm în vederea dozării adenozinei. În acelaşi timp s-a determinat fosfatul anorganic.

Adenozintrifosfatază
Cromatografie
Electroforeză

Obţinerea adenozintrifosfatului tetrasodic (ATP-Na_4) şi adeozintrifosfatului disodic (ATP-Na_2) în stare pură, este greu de realizat, deoarece sînt puţin stabile. Chiar în cazul obţinerii în stare pură, hidrolizează în timpul conservării şi preparatele conţin de cele mai multe ori acid adenozindifosforic (ADP), acid adenozinmonofosforic (AMP), fosfat anorganic şi cantităţi variabile de apă.

Analiza cantitativă este necesară şi în acest scop au fost propuse mai multe metode : cromatografiei pe hîrtie (2, 3, 7, 9), cromatografiei în strat subţire (11), electroforetică (7, 12, 14) şi prin schimbători de ioni (6, 7).

MATERIAL ŞI METODĂ

Proba de adenozintrifosfat tetrasodic Nr. 61 din 13.I.1976 şi 66 din 16.III.1976 am primit-o din partea Întreprinderii de medicamente „Biofarm", iar proba de adenozintrifosfat disodic din partea Întreprinderii de medicamente, Bucureşti.

CROMATOGRAFIE PE HÎRTIE

În literatura de specialitate sînt propuşi numeroşi solvenţi pentru separarea adenozinmono-, di-, şi trifosfatului (1, 2, 4, 9, 10, 13). Noi am folosit ca solvent de migrare, solventul Krebs şi Hems, format din acid izobutiric, amoniac N şi acid etilendiamintetraacetic 0,1 M în următoarele proporţii (100 : 60 : 1,6) recomandat de Devigne J. şi colab. (7).

Cromatografia s-a făcut unidimensional descendent la temperatură constantă de 25°C, folosind hîrtie Watmann nr. 1 cu lungime de 41 cm și lățime de 21 cm. Hîrtiile au fost spălate cu acid clorhidric 2 M și apoi spălate cu apă distilată pînă la neutralitate. Pentru a se obține spoturi cît mai mici hîrtia s-a spălat cu EDTA-Na_2 (etilendiamintetraacetic disodic) 0,1 g‰ și apoi spălate cu apă distilată. După uscare hîrtia se saturează o oră cu solvent de migrare și se pipetează probele de analizat. Migrarea durează 20 de ore, după care se usucă hîrtia. Se repere-ază spoturile cu o lampă UV, produsă de firma elvețiană „Camag", la 254 nm. Spoturile cu nucleotide se decupează sub formă de dreptunghiuri cît se poate de egale, iar pentru proba blanc se decupează un dreptunghi identic fără nucleotid și se eluează cu HCl 0,1 N timp de 24 de ore. Fiecare probă se citește la 257 nm și 290 nm, față de proba „blanc", exprimarea făcîndu-se în adenozină. Deoarece eluția blancului, efectuată cu solvent Krebs și Hems, dă extincții mai ridicate, am considerat necesar să efectuăm analiza și prin metoda cromatografică recomandată de E. Duée (8).

Hîrtia Watmann nr. 1 se impregnează, prin imersie în următoarea soluție : sulfat de amoniu soluție saturată, apă, EDTA 0,4 M (100 ; 900 ; 2,5 mlV/V), după care hîrtia se usucă la temperatura laboratorului. Solventul de migrare este compus din etanol de 95° și apă distilată (80 ; 20 ml v/v).

Cromatografia se face în direcție descendentă, durata fiind de 20 de ore la temperatura de 20°C. Determinarea nucleotidelor s-a făcut ca și în cazul separării cu solvent Hrebs și Hems.

ELECTROFOREZA PE HÎRTIE

Separarea AMP, ADP și ATP-ului, prin electroforeză pe hîrtie s-a făcut după tehnica propusă de Z. Stránský (12). S-a folosit soluție tampon de citrat 0,05 M cu pH 4,8 și benzi de hîrtie lungi de 21 cm și late de 5 cm aplicînd un voltaj de 2 004 timp de 31/2 ore. Eluția fracțiunilor și determinarea fiecărui nucleotid s-au efectuat după tehnica amintită la separarea prin cromatografie pe hîrtie.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Probele de analizat s-au pipetat pe linia de start în concentrații de 40 mμmoli pentru sistemul de solvent Krebs și Hems și în concentrație de 80 mμmoli pentru sistemul de solvent Duée.

Valorile Rf, ATP, ADP și AMP măsurat în raportul dintre linia de start și frontul solventului sînt prezentate în tabelul I.

Analiza fosfobionului prin cromatografie pe hîrtie cu solvent Krebs-Hems din punct de vedere calitativ dă rezultate mulțumitoare. Spoturile sînt diferențiate la concentrații cuprinse între 25 și 40 mμmoli

Tabelul I

Valoarea Rf nucleotidelor separate cromatografic cu ajutorul solventului Krebs-Hems și Duée

Nucleotide	Rf măsurat prin raportul între linia de start și frontul solventului care n-a depășit bordura inferioară.	
	Solvent Krebs-Hems 40 mμmol (10 probe)	Solvent Duée 80 mμ moli (6 probe)
ATP	0,52	0,10
ADP	0,60	0,20
AMP	0,77	0,32

pentru fiecare probă de analizat. Din punct de vedere cantitativ, rezultatele sînt nesatisfăcătoare şi nu le putem lua în consideraţie, deoarece extincţiile date de solvent şi proba blanc sînt foarte mari, şi sînt prezentate în tabelul II.

Separarea electroforetică a nucleotidelor din „Fosfobion" în soluţie tampon de citrat 0,05 M la un pH de 4,8 este satisfăcătoare din punct de vedere calitativ, cînd concentraţia probei este de 80 mμmoli. Recuperarea nucleotidelor prin eluţia spoturilor cu HCl 0,1 N, pentru determinarea cantitativă a constituenţilor din „Fosfobion" nu este concludentă, dar prezintă avantajul că este mai rapidă.

Analiza „Fosfobionului" prin cromatografie pe hîrtie cu solvent Duée ne-a permis să realizăm determinarea calitativă şi cantitativă cea mai corectă. Metoda prezintă avantajul că extincţiile solventului şi proba blanc sînt extrem de mici, iar la o lungime de undă de 290 nm sînt aproape de neglijat şi sînt prezentate comparativ în tabelul II.

Tabelul II

Eluţia adenozintrifosfatului tetrasodic după cromatografie

Volumul aplicat 40 mμmoli (Solvent Krebs-Nems)	Volumul aplicat 80 mμmoli (Solvent Duée)
Adenozină (extincţii)	Adenozină (extincţii)
$E_{257} = 0{,}142$	$E_{257} = 0{,}172$
$E_{290} = 0{,}079$	$E_{290} = 0{,}006$
$E_{257-290} = 0{,}063$	$E_{257-290} = 0{,}166$
Proba blanc	Proba blanc
$E_{257} = 0{,}140$	$E_{257} = 0{,}002$
$E_{290} = 0{,}088$	$E_{290} = -$
$E_{257-290} = 0{,}052$	

Exprimînd rezultatele în procente rezultă că acidul adenozintrifosforic tetrasodic conţine : 62% ATP, 13,7% ADP, 10,6% AMP şi 1,2% fosfat anorganic.

Rezultatele analizei demonstrează că probele de „Fosfobion" preparate din acid adenozintrifosfat tetrasodic sînt un amestec de nucleotide care conţin ATP, ADP, AMP şi fosfat anorganic. Probele preparate din acid adenozintrifosfat disodic conţin numai ATP.

Concentraţia nucleotidelor s-a exprimat în mμmoli adenozină şi s-a determinat prin interpolare faţă de o curbă etalon stabilită cu substanţă pură (fig. 1).

Determinarea fosfatului anorganic s-a făcut prin precipitare cu molibdat de amoniu, iar fosfomolibdatul s-a redus cu soluţie de metolpirosulfit la molibdat de molibden de culoare albastră.

Intensitatea coloraţiei s-a determinat spectrofotometric la o lungime de undă de 574 nm.

Concentraţia s-a stabilit prin interpolare, faţă de o curbă etalon pregătită cu soluţie de fosfat monosodic de concentraţii cunoscute.

CONCLUZII

1. Datorită instabilităţii, analiza acidului adenozintrifosforic prezintă unele dificultăţi. În timpul conservării hidrolizează şi rezultă acid adenozindifosforic, acid adenozinmonofosforic şi fosfat anorganic.

2. Din acest motiv analiza cantitativă este necesară, pentru a stabili gradul de puritate și în timpul conservării.

3. În consecință am analizat ATP-Na_4, folosit la prepararea „Fosfobionului" folosit în terapeutică sub formă de soluție injectabilă.

4. Analiza cantitativă s-a efectuat, folosind metoda cromatografiei și electroforezei pe hîrtie.

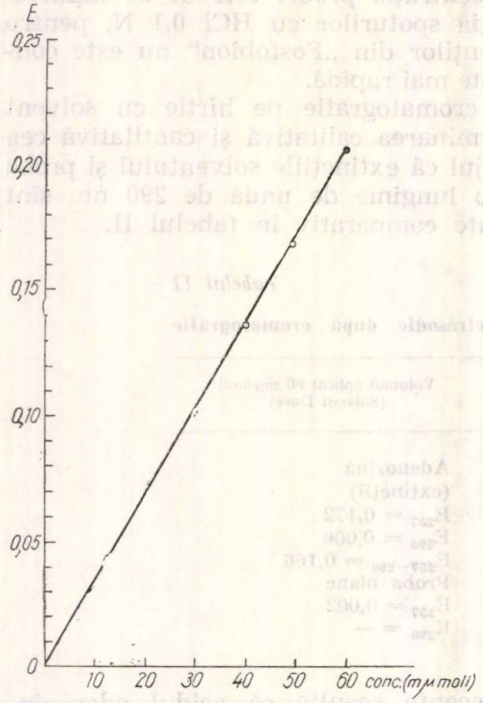


Fig. 1 — Scara etalon pentru adenozină.

5. Cromatografie pe hîrtie cu solvent Duée o considerăm reproductibilă și ne-a permis să constatăm că ATP-Na_4 conține 62% ATP, 13,7% ADP, 10,6% AMP, exprimat sub formă de adenozină și 1,2% fosfat anorganic.

BIBLIOGRAFIE

1. BERGKVIST R. — *Acta chem. scand.*, 1957, 11, 1 465.
2. BUROWS S., GRYLLS M. S. F., HARRISON S. J. — *Nature (Lond.)*, 170, 800.
3. CALDWELL C. P. — *Biochem. J.*, 1955, 60, XII—XIII.
4. CARPENTER C. D. — *Anal. Chem.*, 1952, 24, 1 203.
5. CARTIER P., CHEDRU J., BAUDEQUIN P. — *Bull. Soc. Chim.-biol. (Paris)*, 1959, 41, 525.
6. COHN W. E., CARTER C. E. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1950, 72, 4 273.
7. DEVIGNE J., GUILLÁUME-DEGUELDRE J. M., LIÉBECQ C. — *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 1962, 44, 751.
8. DUÉE D. E. — *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 1968, 50, 1 215.
9. EGGLESTON L. V., HEMS R. — *Biochem J.*, 1952, 52, 156.
10. HANES C. S., ISHERWOOD F. A. — *Nature (Lond.)*, 1949, 164, 1 107.
11. SAKAGUCHI T., FUKUMOTO M., INOUE T., NAKAJIMA Y., AKAMINA M., KATORI T. — *Japan Analyst.*, 1969, 18, 815.
12 STRÁNSKÝ Z. — *J. Chromatog.*, 1963, 10, 456.

13. TURBA F., TURBA M. — *Naturwissenschaften*, 1951, 38, 188.
14. WADE E., MORGAN D. — *Biochem, J.*, 1955, 60, 264.

Articol intrat în redacţie la 16.III.1977.

Indicele de clasificare : 615.711 ATP

SUMMARY

Gh. Nută, Şt. Tămăşdan, M. Şeicaru — CHROMATOGRAPHIC AND ELECTROPHORETIC ANALYSIS OF TETRASODIC AND DISODIC ADENOSINE TRIPHOSPHATE

The purity of tetrasodic and disodic adenosine triphosphate, used for the preparation of injectable Phosphobion solutions, was analyzed by paper chromatography and electrophoresis.

After separation the nucleotid fractions were identified by spectroscopy at 254 nm, in ultraviolet light, using a Swiss „Camag" lamp.

The spots were cut out in the form of rectangles and eluted with 0.1 HC1 for 24 hours at room temperature. The rezults were read at 257 and 290 nm for determining adenosine. Inorganic phosphate was likewise determined.

РЕЗЮМЕ

Г. Нуцэ, Шт. Тэмэшдан, М. Шейкару — ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ И ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ 4-НАТРИЕВОГО И 2-НАТРИЕВОГО АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА

Авторы подвергли анализу чистоту 1-натриевого и 2-натриевого аденозинтрифосфата, пользуясь для приготовления впрыскиваемых растворов препаратом Фосфобион и применяя хроматографический метод электрофореза на бумаге.

Нуклеотидные фракции после отделения при помощи хроматографического и электрофоретического метода на бумаге были обнаружены в ультрафиолетовом спектер 254 nm, пользуясь лампой швейцарской фирмы ,,Камаг".

Споты отделялись в прямоугольной форме и элюировались при помощи 0,1 Hl в 24 часа при температуре лаборатории. Регистрации производились при 257 и 290nm в целях количственного определения аденозина В то же время опредядли и неорганический фосфор.

REFERAT

MEDICAMENT PENTRU TRATAREA ARSURILOR INFECTATE, **Fedorova V. S., Levina E. A.**, Him. farm. jur., 1976, **X**, nr. 2, 150—151

Însuşirile antiseptice ale argintului sînt cunoscute de mult timp, iar nitratul de argint, după datele din literatură, prezintă activitate terapeutică în tratarea arsurilor grave, care pe lîngă faptul că sînt periculoase prin ele însele prezintă pericolul dezvoltării unor infecţii produse în special de bacilul piocianic. Pentru preîntîmpinarea apariţiei şi dezvoltării infecţiei arsurilor se folosesc unele sulfamide.

Preparatul CF-100 (sarea de argint a sulfadiazinei), obţinut prin reacţionarea sulfadiazinei sodice cu azotat de argint, păstrează atît însuşirile antimicrobiene ale sărurilor de argint cît şi pe cele ale sulfadiazinei. CF-100 manifestă o înaltă activitate antibacteriană *in vitro* şi prezintă acţiune terapeutică în tratarea arsurilor infectate experimental, fiind mai activ de 50 ori decît preparatul Sulfamylon. În experimentările pe animale prin aplicare locală, preparatul CF-100 este mult mai eficace în preîntîmpinarea sepsiei produse de bacilul piocianic, decît numeroşi alţi compuşi cu activitate antibacteriană locală. La infecţiile tratate cu preparatul CF-100 s-a observat regenerarea epiteliului.

În ultima vreme s-a observat că o serie de alte bacterii patogene sînt sensibile la acțiunea preparatului. Astfel, preparatul inhibă dezvoltarea germenului *Enterobacter cloacae*. În serozitățile care se formează în arsuri, preparatul se descompune lent în sulfadiazină bază, care prezintă o înaltă activitate antimicrobiană și ioni de argint care de asemenea manifestă însușiri antimicrobiene. Asocierea activității sulfadiazinei și a ionilor de argint conferă preparatului CF-100 înaltul efect terapeutic în tratarea formelor grave de infecții ale arsurilor.

Studiile clinice ale unui unguent 1% cu preparat CF-100 au arătat că prin tratarea unor bolnavi care în unele cazuri prezentau arsuri 50% din suprafața pielii, preparatul a atenuat sau a oprit în întregime dezvoltarea infecțiilor produse de bacilii piocianic, proteus și alte microorganisme.

Analizînd rezultatele favorabile obținute în diferite clinici din alte țări în articol se conclude că preparatul CF-100 manifestă o înaltă activitate antibacteriană și prezintă efect terapeutic în tratarea infecțiilor locale ale rănilor.

Gh. Dănilă

Staţiunea cu Sarothamnus scoparius (L) Wimm. de la Pădurea Neagră (jud. Bihor)

Viorica Hodişan, M. Tămaş

Disciplina de botanică farmaceutică I.M.F., Cluj-Napoca

REZUMAT *Se semnalează o staţiune nouă cu* Sarothamnus scoparius *(L.) Wimm., o importantă plantă medicinală de la care se utilizează drogul* Herba Sarothamni *pentru extragerea sparteinei.*

Staţiunea este situată în munţii Plopiş jud. Bihor, în apropiere de localitatea Pădurea Neagră.

Se prezintă rezultatele cartării acestei specii indicîndu-se arealul şi cantitatea de drog recoltabilă într-un an. S-a efectuat dozarea alcaloizilor din diferite organe şi fenofaze şi s-a identificat sparteina prin cromatografie în strat subţire.

Conţinutul în alcaloizi variază între 0,28—0,96 g% avînd maximul în luna octombrie.

Plante
Alcaloizi

Sarothamnus scoparius este specia din care se extrage sparteina, alcaloid cu acţiune asupra miocardului, fiind considerat cel mai bun tonic cardiac de întreţinere (3, 4, 15). Extractele de *Sarothamnus scoparius* şi sparteina intră în compoziţia unor preparate şi specialităţi farmaceutice cardiace străine (1).

Datorită conţinutului în flavone, planta se mai utilizează şi ca diuretic (6).

Sarothamnus scoparius (L.) Vimm. [*Spartium scoparius* (L.) *Cytisus scoparius* (Link.), *Sarothamnus vulgaris* (Vimm.)] face parte din fam. Leguminoase şi este cunoscută sub denumirea populară de drob sau măturiş. Este un arbust erect, de 1,5—2 m înălţime, cu rădăcina pivotantă şi tulpini tufoase, cu ramuri tot timpul anului verzi, frunzele trifoliate, florile galben-aurii ajung la maturitate în mai-iunie. Fructul este o păstaie turtită, la maturitate neagră cu seminţe brun-negricioase carunculate (14).

La noi se cultivă prin parcuri şi este naturalizată pe coastele dealurilor din zona inferioară a fagului, doar în cîteva localităţi din jud. Maramureş, Alba, Sălaj, Timiş, Arad, Hunedoara (14).

În jud. Bihor este citată doar între Oradea şi Odorhei, ca exemplare izolate şi pe versanţii abrupţi din munţii Plopiş (5, 14).

Planta vegetează pe coastele însorite, la marginea pădurilor, pe sol stîncos, se plantează pe terenuri degradate, fiind foarte rezistentă la secetă și nepretențioasă față de sol (10).

În scopuri medicinale se recoltează vîrfurile tulpinilor înainte de înflorire *(Herba Sarothamni)* sau ramurile tinere în lunile de toamnă și de iarnă (4, 6).

Drogul conține alcaloizi, între care sparteina este principalul component (alcaloid lupinic, caracteristic Leguminoaselor), alături de sarothamnină și genisteină. Mai conține flavone, scoparozid și amine (3, 4, 6).

Conținutul de alcaloizi totali ai ramurilor și frunzelor variază în funcție de perioada de vegetație și de regiunea în care se recoltează. Astfel, corținutul în sparteină al drogului este mai ridicat înainte de înflorire, scade brusc în momentul înfloririi și fructificării, pentru ca în toamnă să atingă un al doilea maxim. De asemenea conținutul variază în funcție de locul de recoltare (3).

La noi în țară s-a studiat conținutul în alcaloizi al plantei provenită din jud. Arad (Lipova) și Hunedoara (Hațeg), găsindu-se 0,50% alcaloizi, la plantele recoltate în timpul verii și 1,42% la cele recoltate în martie (11, 3). A fost elaborat și un procedeu original de preparare a sulfatului de sparteină de către *Cionga, Cucu* și *Tarpo* (3).

Noua stațiune cu *Sarothamnus scoparius*, identificată de noi, în cadrul lucrării de cartare a plantelor medicinale din jud. Bihor este

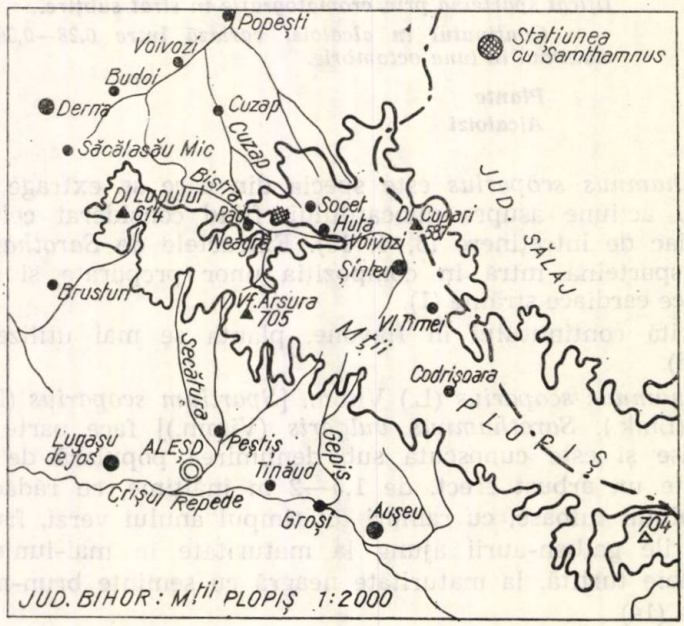


Fig. 1

situată în zona deluroasă din vestul munților Plopiș, la o altitudine de aproximativ 550—640 m (fig. 1).

Planta a fost identificată pe dealul Caprei de pe versantul drept al Văii Bistra, în amonte de localitatea Pădurea Neagră. Dealul are forma unui pinten cu înclinare sudică (fig. 2), delimitat spre est și vest

de doi afluenți mici ai Băii Bistra. Stațiunea cu *S. scoparius* este localizată într-o plantație tînără de pin *(Pinus silvestris)* numai pe versantul sudic, alături de care mai vegetează și alte specii lemnoase și ierboase (5).

Suprafața pe care s-a cartat specia este aproximativ 40 ha, densitatea medie fiind de 7 tufe pe 100 m^2. Cantitatea recoltabilă de la

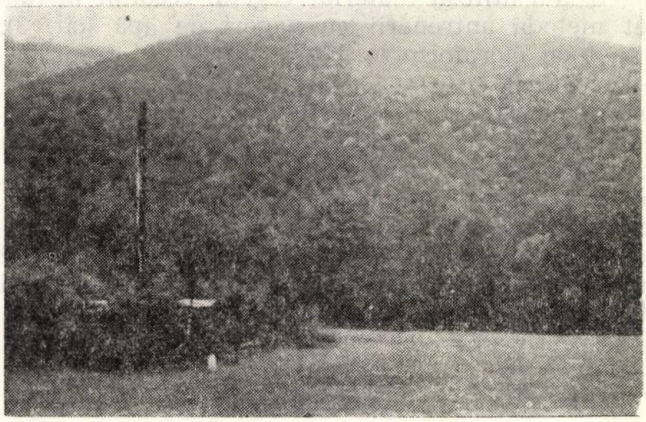


Fig. 2

o tufă, fără ca planta să sufere, este de 1,5 kg, material proaspăt. Randamentul la uscare fiind de 1 : 2,3, la materialul recoltat toamna, am apreciat că de pe întreaga suprafață se pot recolta aproximativ 17 500 kg material uscat, într-un an.

Determinarea cantitativă a alcaloizilor am efectuat-o după metoda Jaretzki și Axer (8), pe material uscat provenit din patru probe, pentru fiecare probă s-au efectuat cîte trei determinări, rezultatele exprimînd media acestora.

Din analiza rezultatelor (tabelul I), se poate constata că în perioada de vară în timpul înfloririi conținutul în alcaloizi este mai coborît decît cel din toamnă de aproximativ 3 ori. De asemenea ramu-

Tabelul I

Conținutul în alcaloizi ai plantei Sarothamnus scoparius recoltată de la Pădurea Neagră

Nr. probei	Drogul	Data recoltării	Alcaloizi g%
1.	Ramuri cu frunze fără flori	15.VI.1976	0,40
2.	Ramuri cu frunze și flori	15.VI.1976	0,38
3.	Ramuri cu frunze și multe flori	15.VI.1976	0,28
4.	Ramuri fără frunze	6.X.1976	0,96

rile cu flori din timpul primăverii au un conținut mai scăzut decît cele fără flori.

Comparînd valorile obținute de noi în dinamica acumulării alcaloizilor cu cele citate în literatură, se constată o concordanță în ce privește conținutul mai scăzut de alcaloizi în timpul înfloririi și un

maxim în toamnă. Probabil că mai există un al doilea maxim înainte de înflorire, fenofază care nu a fost surprinsă şi analizată de noi. Faţă de alte staţiuni cercetate din ţară, valorile maxime din toamnă se apropie de cele din zona Haţegului (3).

Analiza calitativă a alcaloizilor extraşi din *Herba Sarothamni* s-a efectuat prin cromatografie pe strat subţire de silicagel G (Merck). Pentru extragere s-a utilizat material vegetal recoltat în luna octombrie şi s-a aplicat metoda antrenării cu vapori de apă (cit. 3). Alcaloizii-bază s-au diluat cu cloroform la 1% şi au servit ca probe de aplicare pe placă (2—4 picături).

Am folosit plăci activate de 10×15 cm şi sistemul de solvenţi cloroform-metanol (80 : 20) (12). Identificarea am efectuat-o cu reactiv Dragendorff, modificat cu acid tartric (7).

Pe cromatoplacă se obţin trei spoturi roşu-portocalii, între care două sînt foarte reduse ca suprafaţă şi intensitate, iar una este foarte mare şi intensă şi reprezintă componentul principal, avînd acelaşi Rf cu sparteina martor (Rf = 0,21) aplicată în paralel. Cele două spoturi mici probabil că reprezintă sarothamnina şi genisteina cu valoare Rf = 0,08 şi, respectiv Rf = 0,98.

CONCLUZII

1. S-a identificat o nouă staţiune cu *Sarothamnus scoparius* în apropiere de Pădurea Neagră (jud. Bihor).

2. Cantitatea de drog uscat care se poate recolta anual este de aproximativ 17,500 kg.

3. Conţinutul în alcaloizi totali variază între 0,28—0,96 g%, valoarea maximă fiind în perioada de toamnă.

BIBLIOGRAFIE

1. BEZANGER-BEAUQUESNE LUCIENNE şi colab. — *Les plantes dans la therapeutique moderne*, Ed. Maloine S.A., Paris, 1975.
2. BERINDEI I. O., POP GR. — *Judeţul Bihor*, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1972.
3. CIONGA E., CUCU VIORICA, TARPO ELENA — *Farmacia (Buc.)*, 1957, 5, (2), 105.
4. COICIU EVD., RACZ G. — *Plante medicinale şi aromatice*, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962.
5. COLDEA GH. — *Flora şi vegetaţia Munţilor Plopiş* — Teză de doctorat Universitatea Babeş-Bolyai, Cluj, 1972.
6. GOINA T. şi colab. — *Farmacognozie*, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1967.
7. HAIS I. M., MACEK K. — *Cromatografia pe hîrtie*, Ed. tehnică, Bucureşti, 1960.
8. JARETZKI R., AXER B. — *Arch. Pharm.*, 1934, 272.
9. LECLERC H. — Precis de Phytotherapie, Ed. Masson et Cie, Paris, 1973.
10. NEGULESCU E. C., SĂVULESCU AL. — Dendrologie, Ed. agrosilvică, Bucureşti, 1965.
11. RETEZEANU MARIA, CUCU VIORICA — *Acta Bot. Horti Buc.*, 1961, 62, 555.
12. STAHL E. — *Dünnschichtchromatografie*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1967.
13. * * * — *Farmacopeea română*, ed. VIII, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
14. * * * — *Flora R.P.R.*, vol. V, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1957.
15. * * * — *Produse farmaceutice folosite în practica medicală*, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

Articol intrat în redacţie la 6.I.1977.

Indicele de clasificare : 615.32 Sarothamnus

SUMMARY

Viorica Hodişan, M. Tămaş — SAROTHAMNUS SCOPARIUS (L) WIMM. IN THE PĂDUREA NEAGRĂ SPA (BIHOR DISTRICT)

A new area is reported in which *Sarothamnus scoparius* (L) Wimm. grows, an important medicinal plant from which sparteine is extracted. The spa is situated in the Plopiş Mountains of the Bihor district. The habitat of the species and the amount that can be collected annually are described. Alkaloids from the various organs and phenophases were determined and sparteine identified by thin layer chromatography.

The content in alkaloids ranged between 0.28 and 0.96 g%, with a peak in October.

РЕЗЮМЕ

Виорика Ходишан, М. Тэмаш — СТАНЦИЯ РАСПОЛАГАЮЩАЯ SAROTHAMNUS SCOPARIUS (L) ,,ВИМА'' ИЗ ,,ЧЕРНОГО ЛЕСА'' (УЕЗД БИХОР)

Авторы отмечают новую станцию, располагающую Sarothamnus scoparius (L) имеющее важность лекарственное растение, из которого приготовляется препарат Herba Sarcothamm для экстракции спартеина.

Станция расположена в горах ,,Плопиш'' уезда Бихор поблизости местности ,,Пэдуря Нягрэ''.

Излагаются результаты распределения этого вида и указывается егл ареал и количество собранного лекарственного препарата в течение года. Были произведены количественные измерения алколоидов содержащихся в различных органах и фенофазах и был обнаружен партеин при помощи тонкослойной хроматографии.

Содержание алкалоидов варьирует в пределах 0,28—0,96 г% с максимумом в октябре месяце.

REFERAT

CERCETĂRI ÎN SERIA PENICILINELOR DE SEMISINTEZĂ. VIII. DERIVAŢI AI ACIZILOR P-ALCOXIFENIL- ŞI BENZILSUCCINICI, **Mndzhoyan A. L., Grigoryan M. T., Vardanyan S. O., Nazaryan V. O., Ter-Zakkaryan Yu Z., Oganyan Sh. G., Zhuravleva L. P., Mndzhoyan Sh. L.**, Him farm. jur., 1976, X, nr. 1, 40—44

Lucrarea prezintă obţinerea şi studiul însuşirilor biologice a 12 noi peniciline de semisinteză derivate ale acizilor p-alcoxifenil şi p-alcoxibenzilsuccinici. Pentru obţinerea penicilinelor s-a folosit metoda acilării acidului 6-aminopenicilanic cu anhidridele mixte obţinute din acizii corespunzători şi cloroformiatul de etil în prezenţa trietilaminei. Puritatea penicilinelor sintetizate a fost realizată prin cromatografie în strat subţire, iar structura lor confirmată prin analiză elementară şi spectroscopie IR. Au fost evidenţiate benzile de absorbţie caracteristice pentru grupările carbonil — din nucleul β-lactamic (1780 cm^{-1}), amidă — (1650 cm^{-1}), carboxil-(1720 cm^{-1}) şi a substituenţilor corespunzători (1600—1615 cm^{-1}). Penicilinele au fost caracterizate fizico-chimic sub formă de acizi, iar pentru cercetarea însuşirilor biologice acestea au fost trecute în săruri de sodiu.

În cazul penicilinelor sintetizate au fost studiate : toxicitatea acută, activitatea antimicrobiană, gradul de hidroliză sub influenţa penicilinazei şi acidorezistenţa. Toate penicilinele studiate au o toxicitate scăzută, fiind bine suportate de şoareci la administrare i.v. în doze de 1 500—3 000 mg/ /kilocorp.

Studiindu-se activitatea antimicrobiană s-a constatat că în concentrații de 31,5—250 μg penicilinele din această serie inhibă dezvoltarea bacililor gram-negativ (coli, paratific, dizenteric, piocianic, proteus). Activitatea lor este mult mai pronunțată față de bacteriile gram-pozitive. Astfel în concentrații de 0,78—1,56 μg/ml inhibă dezvoltarea stafilococilor și streptococilor sensibili.

Față de stafilococii producători de penicilină activitatea penicilinelor studiate nu este prea mare, majoritatea întrecînd activitatea benzilpenicilinei de 4 pînă la 8 ori. De asemenea, stabilitatea lor la acțiunea enzimei penicilinază nu este prea mare. Ele se hidrolizează la fel sau ceva mai încet decît benzilpenicilina.

Studiindu-se acidorezistența acestor peniciline s-a constatat că cea mai stabilă este penicilina care prezintă ca substituent pe radicalul fenil- gruparea izo-C_3H_7, a cărei perioadă de înjumătățire este de 43 de minute.

Gh. Dănilă

Reacții de oxidare și tioalchilare a fenotiazinei. II. Studiul spectral al oxidării fenotiazinei cu amestecul acid sulfuric concentrat-dimetilsulfoxid

A. Airinei, N. Oiță

Institutul de chimie macromoleculară „P. Poni", Iași ; Spitalul militar, Iași

REZUMAT *Cu ajutorul spectroscopiei în ultraviolet cît și vizibil studiindu-se mecanismul oxidării și tioalchilării fenotiazinei cu amestecul acid sulfuric concentrat-dimetilsulfoxid de diferite raporturi volumetrice. Se evidențiază în toate cazurile atît apariția speciei radicalice S^+, cît și a sării de sulfoniu.*

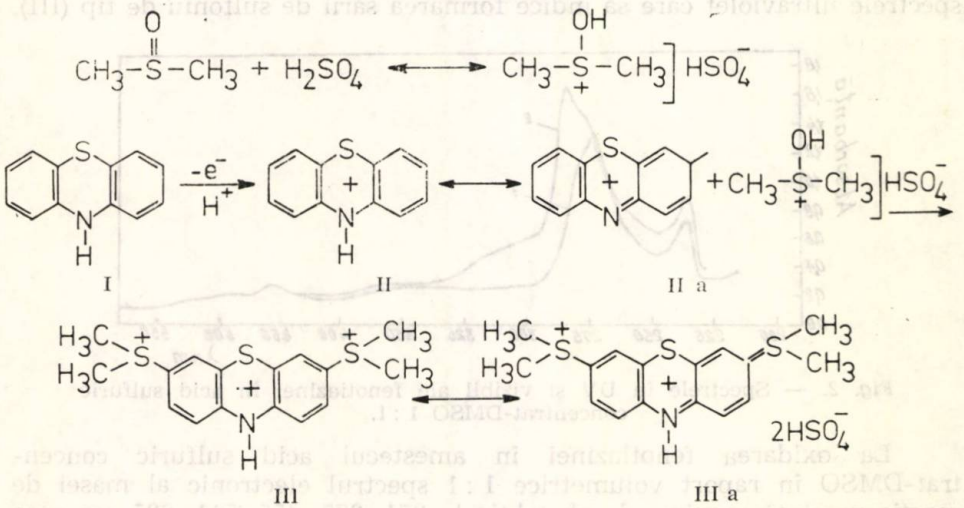
De asemenea sînt studiați cîțiva derivați fenotiazinici N-substituiți și fenotiazin-5-oxidul în aceleași condiții.

Phenothiazinun
Oxidare
Spectru de absorbție

Folosirea tot mai largă a derivaților fenotiazinici în terapeutică a determinat intensificarea cercetărilor spre obținerea de noi compuși farmacologici mai activi. Pe de altă parte studiul unor astfel de derivați poate conduce la noi informații asupra structurii nucleului de bază, cît și a influențelor reciproce substituent-nucleu.

Fenotiazina (I) în contact cu amestecul oxidant acid sulfuric concentrat-dimetilsulfoxid (DMSO) suferă două procese distincte și anume : are loc mai întîi reacția de oxidare la radicalul cation S^+ (II) și apoi reacția de tioalchilare cu formarea sării de sulfoniu respective (III), conform schemei (1) :

Schema I



FARMACIA, vol. XXV, nr. 3, anul 1977

În vederea stabilirii mecanismului de reacție s-a studiat comportarea fenotiazinei solubilizate în diferite proporții volumetrice ale amestecului oxidant acid sulfuric concentrat-dimetilsulfoxid cu ajutorul spectroscopiei în ultraviolet și vizibil.

Spectrele în ultraviolet și vizibil au fost înregistrate cu un spectrofotometru Unicam SP 800, la temperatura camerei, utilizînd cuve de 10 mm.

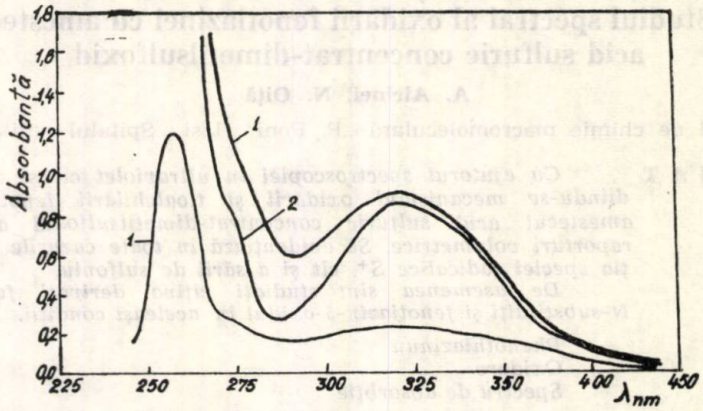


Fig. 1. — Spectrele în UV ale fenotiazinei în acid sulfuric concentrat-DMSO 1 : 10.

În cazul solubilizării fenotiazinei în amestecul acid sulfuric concentrat-DMSO în raport volumetric 1 : 10 procesul de oxidare decurge foarte greu. În spectrul ultraviolet al masei de reacție se constată maximele de absorbție de la 320 și 257 nm, care aparțin nucleului fenotiazinic neoxidat [2—4] (fig. 1).

Maximul de absorbție, sub formă de umăr, de la 272 nm indică prezența în sistem și a unei cantități foarte mici de radical cation S^+ (II), maxim care se păstrează și în spectrul soluției după 24 de ore. Menținînd fenotiazina în amestecul de reacție pînă la 5—7 zile la temperatura camerei sau 8—10 ore la 50—60° nu se constată modificări în spectrele ultraviolet care să indice formarea sării de sulfoniu de tip (III).

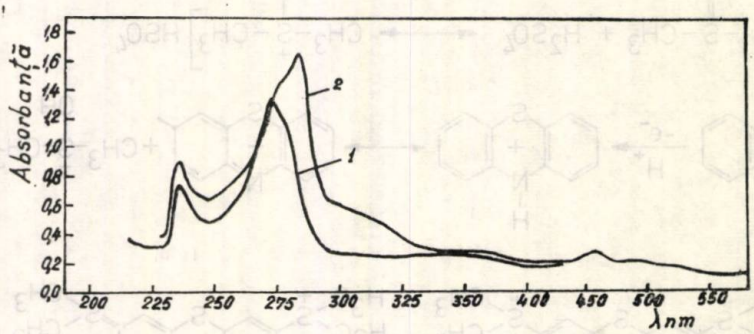


Fig. 2. — Spectrele în UV și vizibil ale fenotiazinei în acid sulfuric concentrat-DMSO 1 : 1.

La oxidarea fenotiazinei în amestecul acid sulfuric concentrat-DMSO în raport volumetrice 1 : 1 spectrul electronic al masei de reacție prezintă maxime de absorbție la 271, 277, 455, 511, 825 nm ceea ce indică prezența în soluție a radicalului S^+ (II) (fig. 2, curba 1).

Dacă această soluție este lăsată la temperatura camerei 18—24 ore sau este încălzită timp de o oră la 60—70° în spectrul electronic se observă dispariția maximului de absorbție de la 271 nm, creșterea în intensitate a maximelor de absorbție de la 277 (umăr) și 455 nm și apariția maximului de absorbție de la 283 nm, ceea ce confirmă formarea sării de sulfoniu a radicalului cation de tip (III) [1] (fig. 2, curba 2).

Spectrele RES ale soluției de fenotiazină în amestecul acid sulfuric concentrat-DMSO 1 : 1 prezintă o structură tipică de radical cation S^+ [5, 6].

Din soluție a fost izolat sub formă de sulfat, perclorat, reineckat, iodobismutat sarea de sulfoniu de tip (III), a cărei structură a fost stabilită din date spectrale și analize elementare [1].

În cazul tratării fenotiazinei cu amestecul acid sulfuric concentrat-DMSO în raport volumetric 10 : 1 procesul de oxidare are loc mult mai rapid și spectrul electronic al masei de reacție indică existența celor două forme cationice în sistem. În spectrul ultraviolet al soluției după cinci minute de la amestecarea reactanților se observă maxime de absorbție specifice atît pentru radicalul cation S^+ (II) (271, 520 nm) [3, 7], cît și pentru sarea de sulfoniu de tip (III) (283, 460 nm [1] (fig. 3, curba 1). După 24 de ore se constată dispariția totală a maximului de absorbție de la 271 nm, creșterea în intensitate a maximelor de absorbție de la 283 și 460 nm (fig. 3, curba 2).

Radicalul cation sare de sulfoniu (III) a fost izolat din soluție sub formă de sulfat, perclorat, picrat ; analizele elementare și spectrale au confirmat aceeași structură [1].

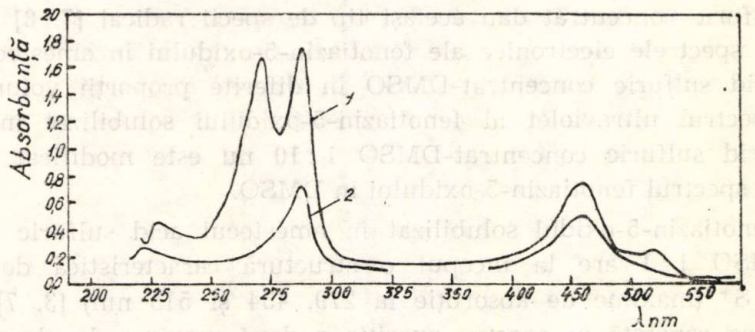


Fig. 3. — Spectrele în UV și vizibil ale fenotiazinei în acid sulfuric concentrat-DMSO 10 : 1.

Introducerea grupării dimetilsulfoniu în pozițiile 3, 7 ale nucleului fenotiazinic are ca efect o deplasare batocromă a maximelor de absorbție ale sării de sulfoniu, față de cele ale produșilor de oxidare ai fenotiazinei în acid sulfuric [8, 9] și o stabilizare a formelor radical S^+.

Comparativ s-a studiat și oxidarea unor fenotiazine N-substituite : 10-(2-dimetilaminopropil)-fenotiazina (prometazina) și 2-clor-10(3-dimetilaminopropil)-fenotiazina (clorpromazina) cu amestecul acid sulfuric concentrat-DMSO 10 : 1.

La oxidarea prometazinei se obține după o încălzire la 80—90° timp de 4—5 ore radicalul cation de tip S^+ în amestec cu sarea de sulfoniu de tip (III), mărind cantitatea de amestec oxidant se formează predominant sarea de sulfoniu.

Supunînd oxidării clorpromazina cu același amestec oxidant se obține numai radicalul cation de tip S^+. Încălzind masa de reacție la 80—90° timp de 10—15 ore nu se constată formarea sării de sulfoniu. Mărind cantitatea de amestec oxidant după o încălzire la 80—90°, timp de 5—6 ore, se formează un amestec radical cation de tip S^+ și sare de sulfoniu, predominînd radicalul cation tip S^+.

Spectrul ultraviolet în alcool metilic al sării de sulfoniu izolate prin oxidarea prometazinei în acid sulfuric concentrat-DMSO 10 : 1 este asemănător cu cel al sării de sulfoniu provenite din oxidarea fenotiazinei în același amestec.

Se constată că pentru derivații fenotiazinici substituiți în poziția 10 sau în pozițiile 2 și 10, odată cu creșterea lanțului hidrocarbonat la atomul de azot, crește și stabilitatea față de agentul oxidant. Stabilitatea în mediu oxidant a derivaților fenotiazinici este influențată și de natura catenei laterale legată la atomul de azot. Astfel, la oxidarea 10-acetil-fenotiazinei, formarea sării de sulfoniu are loc tot așa de repede, ca și la oxidarea fenotiazinei, caracteristicile spectrale fiind asemănătoare.

Avînd în vedere faptul că fenotiazina și fenotiazin-5-oxidul în acid sulfuric concentrat dau același tip de specii radical [7, 8] au fost studiate spectrele electronice ale fenotiazin-5-oxidului în amestecul oxidant acid sulfuric concentrat-DMSO în diferite proporții volumetrice.

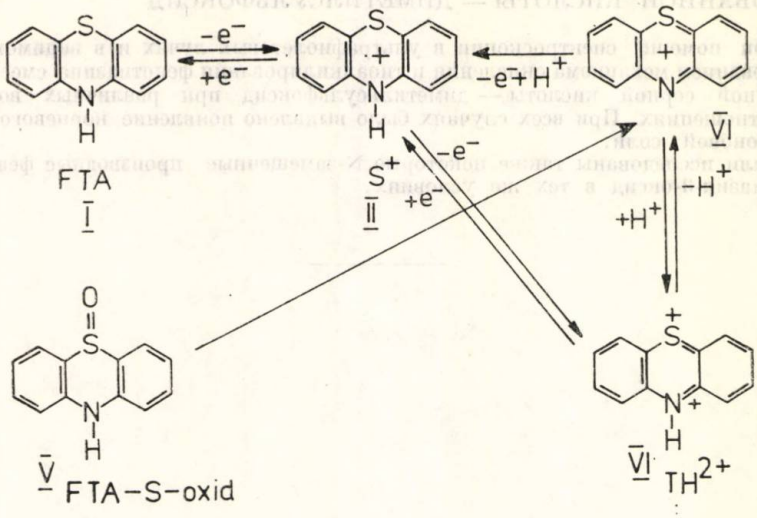
Spectrul ultraviolet al fenotiazin-5-oxidului solubilizat în amestecul acid sulfuric concentrat-DMSO 1 : 10 nu este modificat comparativ cu spectrul fenotiazin-5-oxidului în DMSO.

Fenotiazin-5-oxidul solubilizat în amestecul acid sulfuric concentrat-DMSO 1 : 1 are la început o structură caracteristică de specie radical S^+ (maxime de absorbție la 279, 454 și 515 nm) [3, 7]. După 24 ore se constată în spectru apariția a două maxime de absorbție la 276 nm (umăr) și 283 nm, în locul celui de la 279 nm, dispariția maximului de absorbție de la 515 nm, ceea ce ar indica prezența în sistem a sării de sulfoniu de tip (III).

În cazul fenotiazin-5-oxidului solubilizat în acid sulfuric concentrat-DMSO 10 : 1 spectrul ultraviolet nu indică formarea sării de sulfoniu, maximele de absorbție de la 287 și 460 nm sînt caracteristice dicationului TH^{2+} (IV) [3, 7].

Aceste maxime de absorbție după 24 de ore cresc în intensitate întrucît reacția continuă. Dicationul (IV) nu poate fi izolat din soluția 3.

Schema II



BIBLIOGRAFIE

1. OIȚĂ N., AIRINEI A. — *Farmacia (Buc.)* (sub tipar).
2. WARREN R. J., EISDORFER I. B., THOMPSON W. E., ZAREMBO J. E. — *J. Pharm. Sci.*, 1966, 55, 144.
3 BODEA C., SILBERG I. — *Adv. Heteroc. Chem.*, vol. 9, Acad. Press, New York, 1968.
4. KOTOV A. V., ZAITSEVA T. M. — *Farmatsiya (Moskva)*, 1975, 24, 85.
5. BILLON P. J., CAUQUIS G., COMBRISSON J. — *J. Chim. Phys. Phys.-Chim. Biol.*, 1964, 61, 374.
6 ODIOT S., TONNARD F. — *J. Chim. Phys. Phis.-Chim. Biol.*, 1964, 61, 382,
7. SHINE H. J., MACH E. E. — *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 2 130.
8. BILLON J. P. — *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 1961, 1 923.
9. TOZER T. N., TUCK L. D. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54, 1 169.

Articol intrat în redacție la 28.I.1977

Indicele de clasificare : 615.789 Fenotiazina

SUMMARY

A. Airinei, N. Oiță — PHENOTHIAZINE OXIDATION AND THIOALKYLATION REACTIONS. II. SPECTRAL STUDY OF PHENOTHIAZINE OXIDATION WITH A MIXTURE OF CONCENTRATED SULPHURIC ACID-DIMETHYL-SULPHOXIDE

The mechanism of oxidation and thioalkylation of phenothiazine with a mixture of concentrated sulphuric Acid-dimethylsulphoxide in various volumetric ratios, was studied by spectroscopy in ultraviolet and visible light. In all the cases the radical species S^+ and sulphonium salt were identified.

The study also included phenothiazine N-substituted and phenothiazine--5-oxide derivatives, investigated under the same conditions.

РЕЗЮМЕ

А. Аириней, Н. Оицэ — РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ И ТИОАЛКИЛИРОВАНИЯ ФЕНОТИАЗИНА. СООБЩЕНИЕ II. СПЕКТРАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОКИСЛЕНИЯ ФЕНОТИАЗИНА С ПРИМЕНЕНИЕМ СЕРНОЙ КОНЦЕНТРИРОВАННОЙ КИСЛОТЫ — ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД

При помощи спектроскопии в ультрафиолетовых лучах и в видимом спектре с исследованием механизма окисления и тиоалкилирования фенотиазина смеси концентрированной серной кислоты — диметильсульфоксид при различных волюметрических отношениях. При всех случаях было выявлено появление корневого вида S^+ и сульфоновой соли.

Были исследованы также некоторые N-замещенные производные фенотиазина и фенотиазин-3-оксид в тех же условиях.

Incompatibilitățile antibioticelor cu soluții injectabile, administrate în soluții perfuzabile
Nota I

Petra Ban, Lucia Levente, Ștefania Mutu

REZUMAT *S-au asociat solvocilinul și hemisuccinatul de cloramfenicol în soluție de clorură de sodiu 9‰ cu o serie de soluții injectabile, curent folosite în terapeutică.*

S-a determinat activitatea antimicrobiană a soluției obținute după 15, 60 minute și 5 ore.

În toate cazurile s-a demonstrat scăderea activității în cazul asocierii cu hidrocortizon. De asemenea o creștere a activității la asociere cu ampicilină, mai ales și cu eritromicină.

Antibiotice
Injecții
Soluții
Antagonismul medicamentelor
Sinergismul medicamentelor
Toxicologie.

În terapeutica de spital, perfuzarea este curent folosită și un mare număr de medicamente singure sau asociate între ele se administrează sub această formă.

Un studiu efectuat în 1969 în Spitalele Asistenței publice din Paris asupra a 10 000 de flacoane cu soluții perfuzabile a scos în evidență că 30,6% din ele îl reprezentau așa-numitele „cocktails", mai ales în unitățile cu terapie intensivă și reanimare. Medicamentele asociate erau antibiotice, vitamine, precum și alte medicamente. Adăugarea acestora la o soluție perfuzabilă poate conduce la modificarea pH-ului, reacții de oxidare-reducere, hidroliză, precipitare, fenomene observabile sau neobservabile. De aceea, dacă se asociază unul sau mai multe antibiotice în aceeași soluție perfuzabilă, acestea pot reacționa fie cu soluția perfuzabilă de bază, fie între ele (1). De exemplu, soluția perfuzabilă Ringer este incompatibilă cu tetraciclinele (2).

Antibioticele, după cum se știe, prezintă numeroase avantaje terapeutice, ele sînt substanțe mai mult sau mai puțin polare, care conțin adesea grupări funcționale care permit creșterea polarității la ultimele, prin formare de săruri de sodiu, potasiu, ale acizilor organici, cloruri, sulfați etc.

Prin asocierea acestor antibiotice cu soluții perfuzabile care le scad polaritatea, pot apărea precipitate imediat (ampicilină cu oxitetraciclină, cloxacilină cu gentamicină) sau după o oră (kanamicina,

carbenicilina, gentamicina, oxitetraciclina, penicilina G cu amfotericina) (3).

În practica medicală se administrează adesea soluţii perfuzabile asociate cu soluţii injectabile, de multe ori prin acelaşi ac de seringă. În aceste cazuri pot avea loc reacţii care nu se traduc prin fenomene vizibile, dar care pot conduce la inactivarea antibioticelor sau pot rezulta chiar produse toxice. Sînt însă şi cazuri cînd activitatea antibioticelor se însumează cu a preparatului injectabil şi activitatea antimicrobiană creşte.

Literatura de specialitate menţionează inactivarea amestecurilor de meticilină, kanamicină, streptomicină cu soluţii perfuzabile pe bază de electroliţi, tetraciclinele cu riboflavina, penicilina G cu heparina (2, 4).

Tetraciclinele formează chelaţi, lipsiţi de acţiune antibacteriană, cu ionii de calciu, magneziu, aluminiu, fier etc. Experimental s-a demonstrat că la administrarea concomitentă a tetraciclinei, oxitetraciclinei, rondomicinei, vibramicinei cu sulfat feros, tetraciclina se resoarbe mai puţin cu 40—50%, oxitetraciclina cu 50—60% şi rondomicina cu 80—90% (5).

Perfuzia cu pirolidinmetiltetraciclina (Solvocilin) tamponată cu acid ascorbic se administrează în soluţii glucozate izotonice. La asociere cu heparină precipită, pH-ul ajungînd la 5,1—6 (6, 7).

Acţiunea cloramfenicolului şi a tetraciclinei este antagonistă cu acţiunea penicilinei, iar eritromicina şi clortetraciclina interferează cu activitatea penicilinei în scarlatină (8).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

S-au asociat solvocilinul şi hemisuccinatul de cloramfenicol în soluţie fiziologică de clorură de sodiu cu o serie de soluţii pe bază de alte antibiotice, la care s-au adăugat hidrocortizon, miofilin, romergan, heparină, hidroxizin etc., şi s-a determinat activitatea antimicrobiană prin scăderea zonelor de inhibiţie după 15, 60 minute şi după 5 ore.

Solvocilinul conţine 0,300 g N-pirolidinmetiltetraciclină sub formă de pulbere atomizată, echivalent cu 0,250 g de tetraciclină clorhidrică.

Este un derivat al tetraciclinei, cu spectru antimicrobian asemănător acesteia. Faţă de clorhidratul de tetraciclină are o serie de avantaje referitoare la toleranţă şi activitatea antimicrobiană, care sînt superioare.

Se administrează în toate infecţiile cu germeni sensibili la tetraciclină, de foarte multe ori asociat cu alte soluţii injectabile.

În studiul efectuat de noi am asociat solvocilinul în soluţie de clorură de sodiu 9‰ cu miofilin, heparină, hidrocortizon, cedilamid, romergan, fenobarbital şi alte antibiotice.

S-a determinat la sută scăderea sau creşterea zonelor de inhibiţie ale solvocilinului, după 15, 60 minute şi după 5 ore. Rezultatele sînt redate în tabelul I.

Din tabel reiese o scădere a activităţii antimicrobiene a solvocilinului la asociere cu miofilin, hidrocortizon, fenobarbital şi cedilanid.

Asocierea cu eritromicină, cloramfenicol, ampicilină şi meticilină duce la o potenţare a activităţii antimicrobiene, care după cum se observă în cazul ampicilinei este deosebit de marcată.

Hemisuccinatul de cloramfenicol este sarea sodică a esterului succinic al cloramfenicolului, echivalentă cu 1 g cloramfenicol. Este un antibiotic de sinteză cu spectru larg de acțiune.

Se administrează în infecții provocate de germeni sensibili la cloramfenicol.

Tabelul I

Modificările zonelor de inhibiție ale Solvocilinului de timp

Asocieri	Scăderea sau creșterea zonelor de inhibiție după:		
	15 minute	60 minute	5 ore
+ Miofilin	— 3,85 %	— 23,59 %	— 38,47
+ Hidrocortizon	— 23,59 %	— 28,21 %	— 48,72
+ Fenobarbital	— 2,57	— 23,51	urme
+ Cedilamid	— 1,29	— 15,39	— 23,59
+ Eritromicină	+ 23,07	+ 3,84	— 12,83
+ Cloramfenicol	+ 32,05	+ 12,82	+ 2,56
+ Ampicilină	+156	+135	+115
+ Meticilină	+ 12,82	+ 2,56	— 7,70
+ Heparină	+ 12,82	+ 2,56	— 2,57
+ Romergan	+ 30,76	+ 8,97	—

Hemisuccinatul de cloramfenicol l-am asociat în studiul efectuat de noi, în soluție de clorură de sodiu 9‰ cu hidrocortizon, romergan, hidroxizin, plegomazin și cu alte antibiotice. Rezultatele sînt redate în tabelul II.

Tabelul II

Modificările zonelor de inhibiție ale solvocilinului în timp la asocierile de medicamente

Asocieri	Scăderea zonelor de inhibiție după:		
	15 minute	60 minute	5 ore
+ Hidrocortizon	0	0	
+ Romergan	— 1,99	— 19,09	
+ Hidroxizin	+ 28,30	+ 24,35	
+ Eritromicin	— 2,16	— 22,03	
+ Ampicilin	+ 25,34	+ 18,43	
+ Plegomazin	0	0	

Din tabel reiese că la asociere cu hidrocortizon, romergan și plegomazin activitatea scade.

Eritromicina îi micșorează în timp acțiunea.

În schimb hidroxizinul și ampicilina îi măresc activitatea.

CONCLUZII

— S-au asociat medicamente injectabile folosite curent în practica medicală cu solvocilin și hemisuccinat de cloramfenicol și s-a determinat activitatea antimicrobiană a acestora.

— Studiul efectuat a demonstrat că în cazul antibioticelor studiate, activitatea antimicrobiană scade prin asociere cu hidrocortizon.

— Ampicilina și eritromicina le potențează activitatea, probabil printr-un efect sinergic, în special în primele 15 minute de la asociere.

BIBLIOGRAFIE

1. PARKER E. A. — *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1967, 24, 434.
2. GREPPIN R. — *Schweiz. Apoth-Ztg.*, 1968, 4, 141.
3. FLOUVAT B., LECHAT P. — *Thérapie*, 1974, 29, 337.
4. SAVOPOL E. — Practica farmaceutică, 1963, vol. I, 29.
5. MAZOY GÉZA, MORRAY JÓSEF — *Gyégyszerészet*, 1975, 8, 286.
6. PRITCHARD J. C. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1964, 16, 487.
7. MACSIMESCU N., RAMEȚA MARIA — Practica farmaceutică, 1970, vol. III, 97.
8. HUSSAR D. A. — *Amer. J. Pharm.*, 1967, 6, 215.
9. DONN R., MADDEN R. — *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1969, 26, 249.
10. SCHUMAKER G. E. — *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1963, 11, 980.

Articol intrat în redacție la 19.X.1976

Indicele de clasificare : 615.779.93—015.25:615.417.2

SUMMARY

Petra Ban, Lucia Levente, Ştefania Mutu — THE INCOMPATIBILITY OF ANTIBIOTICS WITH INJECTABLE SOLUTIONS, ADMINISTERED IN PERFUSIONS. NOTE I

Solvocillin and chloramphenicol hemisuccinate in 0.9% sodium chloride solution were associated with a series of injectable solutions, currently used in therapy.

The antimicrobial activity of the solutions was determined after 15, 60 and 300 minutes.

Antimicrobial activity decreased in all the cases in which hydrocortisone was associated, and increased following association with ampicillin and especially with erythromycin.

РЕЗЮМЕ

Петра Бан, Лучия Левенте, Штефания Муту — НЕСОВМЕСТИМОСТЬ АНТИБИОТИКОВ С ВПРЫСКИВАЕМЫМИ РАСТВОРАМИ, НАЗНАЧАЕМЫМИ В РАСТВОРАХ ДЛЯ ПЕРФУЗИИ. СООБЩЕНИЕ I

Авторы сочетали сольвосилиан и гемисукцинат хлорамфеникола в разведениях 9% хлористого натрия с рядом впрыскиваемых разведений, обычно применяемых для лечения.

Определялась антимикровбная активность полученных растворов спустя 15—60 мин. и 5 часов.

При всех случаях было доказано снижение активности в случаях сочетания с гидрокортизоном, а также повышение деятельности при сочетании с ампицилином и, в особенности, с эритромицином.

Studiul stabilității soluțiilor injectabile de clorhidrat de tiamină 2,5 și 5% (specialități farmaceutice românești)

D. Monciu, M. Boteanu

Disciplina de tehnică Farmaceutică I,
Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

În această lucrare s-a urmărit stabilitatea soluțiilor injectabile de clorhidrat de tiamină 2,5% și 5% prin comportarea acestora la temperaturi scăzute și variabile, cît și conservarea lor în timp, în 6 depozite de stocare cu condiții microclimatice nedirijate.

Soluția de clorhidrat de tiamină 2,5% este stabilă la temperatura ambiantă și își păstrează concentrația de cel puțin 90% din valoarea inițială timp de patru ani.

Soluția de clorhidrat de tiamină 5% este mai stabilă la temperatura ambiantă și își păstrează concentrația de cel puțin 90% din valoarea inițială timp de aproape cinci ani.

Thiaminum hydrochloricum.

Tiamina face parte dintre vitaminele hidrosolubile instabile. Descompunerea ei duce, în raport de condițiile de reacție, la numeroși produși de degradare (1). Din punct de vedere galenic, de mare importanță este sensibilitatea ei față de diferiți factori care conduc la oxidarea, reducerea sau hidroliza substanței.

În prezența oxigenului dizolvat, apar tiocrom și disulfură de tiamină (2). Hidroliza este favorizată de valori mici ale pH-ului, rezultînd 4-metil-5 hidroxietiltiazol (3). În mediu alcalin se formează așa-numita formă galbenă a tiaminei (4).

Stabilitatea mai este influențată de substanțe auxiliare. Dependent de valoarea pH-ului există tiamină în diferite forme ionogene (5).

Lucrările cinetice s-au ocupat cu stabilirea ordinului de reacție (4, 6, 7), cu influența pH-ului și temperaturii (5, 8, 9, 10) și a substanțelor străine (7, 11, 12, 13).

În prima parte a lucrării s-a urmărit să se stabilească termenul de preschimbare din depozitele de stocări și perioada maximă de stocare, la temperatura de 25°C, a soluțiilor de clorhidrat de tiamină 2,5 și 5%, pre-

arate fără stabilizanți, comparativ cu soluțiile stabilizate după formula prevăzută de N.I. 1257/1968 și anume :

	2,5%	5%
Clorhidrat de tiamină	25,0 g	50,0 g
Clorhidrat de L-cisteină	1,5 g*	1,5 g*
Bicarbonat de sodiu q.s. ad pH	3,5	3,5
Apă distilată ad	1 000,0 ml	1 000,0 ml

Ca termen de preschimbare s-a apreciat perioada în care conținutul în substanță activă scade de la valoarea declarată pînă la limita inferioară a concentrației admisă de N.I., iar ca perioadă maximă de conservare, timpul după care conținutul scade cu 10% față de valoarea inițială.

Pornind de la faptul că pe parcursul circulației medicamentului de la fabrică și pînă la pacient (transport fabrică, transport depozit, transport farmacie) este aproape imposibil să se asigure condiții optime de conservare, în continuare s-a studiat influența temperaturilor scăzute și variabile asupra soluțiilor de clorhidrat de tiamină.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Determinarea cantitativă a clorhidratului de tiamină s-a făcut după U.S.P. XVII, iar pH-ul s-a determinat potențiometric.

Viteza reacției de descompunere s-a stabilit prin îmbătrîniri accelerate, iar rezultatele au fost prelucrate statistic.

S-a urmărit comportarea la temperaturi scăzute și variabile pe de o parte, la temperaturi experimentale de −5 ; −15 și −20°C, iar pe de altă parte, prin conservare timp de aproximativ 2 ani în 6 depozite de stocare cu condiții microclimatice nedirijate.

REZULTATE

Variația conținutului rezidual în clorhidrat de tiamină g/h prin încălzirea soluțiilor la temperaturile de 60, 80 și 90°C la soluții fără stabilizanți (s-au făcut cîte 7 determinări, dintre care valoarea cea mai mare și cea mai mică găsite au fost eliminate).

În figurile 1 și 2 sînt redate scăderile procentuale ale conținutului în clorhidrat de tiamină pentru soluțiile 2,5% și 5%.

Deoarece raportul dintre logaritmul concentrației și timp, reprezentat în fig. 1 și 2, determină o dreaptă și de asemenea valorile constantei vitezei de reacție calculate după ecuația $K = \frac{1}{t} \ln \frac{C}{Co}$ sînt sensibil egale pentru perechile de valori timp-concentrație, reacția de descompunere a clorhidratului de tiamină este de ordinul 1.

Calcularea timpului după care concentrația în clorhidrat de tiamină scade la 94 și 90% din valoarea inițială (tabelul III, IV).

---

* Conform p.v. 11/1973 concentrația s-a modificat la 1,0 g.

Tabelul I

Soluție 2,5%

Proba	Ora zero neîncălzit	60°					80°					90°				
		6 h	12 h	24 h	48 h	96 h	1 h	3 h	9 h	27 h	81 h	1 h	3 h	9 h	27 h	81 h
1	24,8	24,3	24,8	24,0	23,9	23,7	24,3	23,4	23,6	21,6	16,3	24,3	23,3	22,4	18,4	9,8
2	24,6	23,9	24,4	24,6	24,2	23,2	24,4	24,2	23,4	21,4	16,3	24,4	23,5	22,3	17,0	9,6
3	24,6	24,9	24,3	24,5	24,0	23,6	24,8	24,5	23,2	21,6	16,7	24,7	24,2	22,0	16,8	9,5
4	24,7	24,8	24,3	24,2	24,4	23,6	24,7	24,5	23,5	21,0	16,2	24,7	24,2	23,0	17,6	9,1
5	24,6	24,6	24,6	24,7	24,0	23,4	24,3	24,4	23,5	21,4	16,5	24,4	23,8	21,8	17,2	10,0
media	24,7	24,5	24,5	24,4	24,1	23,5	24,5	24,3	23,5	24,4	16,4	24,5	23,8	22,4	17,4	9,6

Tabelul II

Soluție 5%

1	48,5	48,5	48,1	47,6	47,6	46,6	48,2	48,0	46,5	42,3	32,1	41,6	46,9	44,1	34,3	18,5
2	49,0	48,0	48,0	47,8	47,0	46,3	48,0	47,4	46,4	42,3	32,6	47,3	46,4	44,0	34,9	17,9
3	40,0	48,2	48,2	47,8	47,1	41,2	48,0	47,4	46,3	42,0	32,2	41,5	46,5	44,3	35,2	18,2
4	49,0	48,6	47,9	47,9	47,0	46,8	47,9	47,6	46,5	42,2	32,5	47,6	46,4	44,1	35,5	18,1
5	47,0	48,2	41,8	47,9	47,3	46,6	47,9	47,8	46,8	42,2	32,5	41,5	46,8	44,0	34,6	18,1
media	48,5	48,3	48,0	47,8	41,2	46,5	48,0	41,7	46,5	42,2	32,5	41,5	46,1	44,1	39,9	18,4

În figurile 1 și 2 sînt redate scăderile procentuale ale conținutului în clorhidrat de tiamină pentru soluțiile 2,5% și 5%.

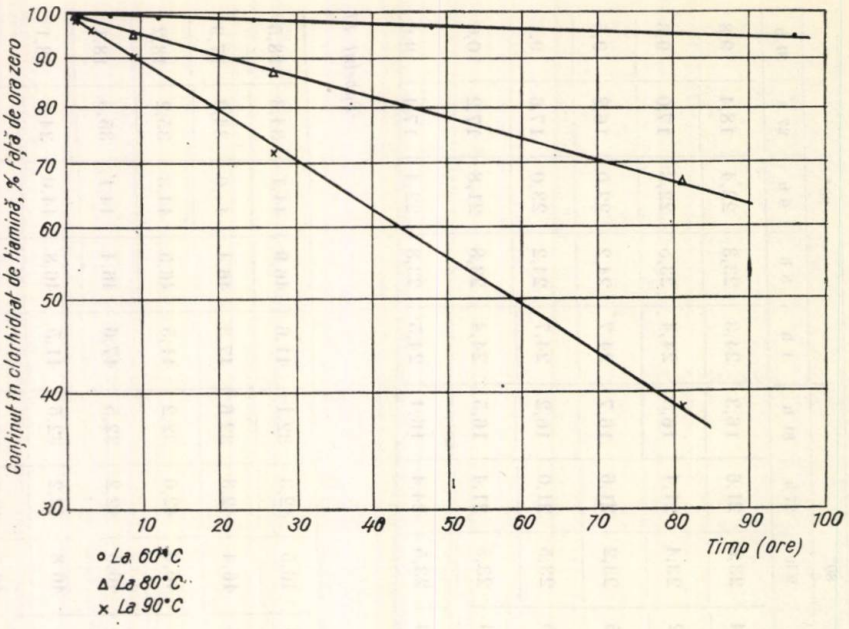


Fig. 1. — Scăderea procentuală a conținutului în clorhidrat de tiamină (soluție 2,5 %).

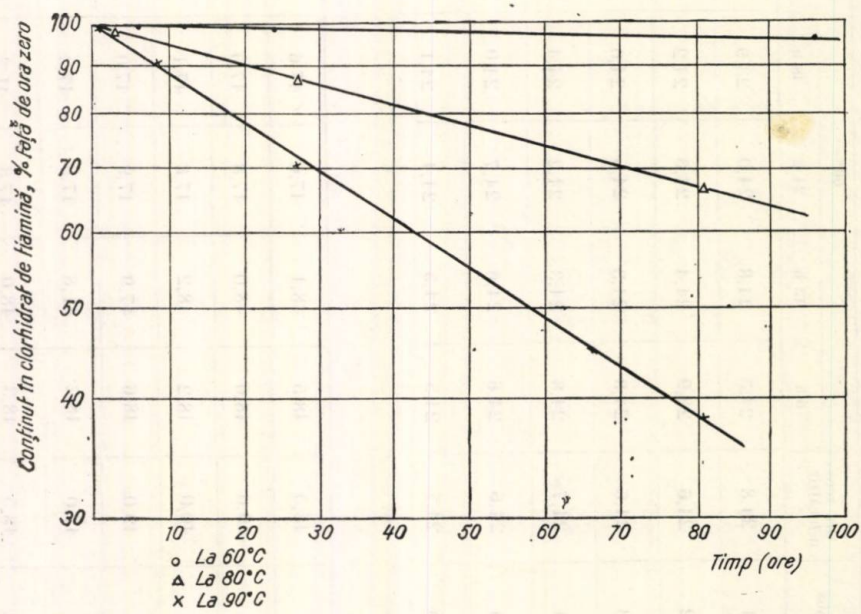


Fig. 2. — Scăderea procentuală a conținutului în clorhidrat de tiamină (soluție 5 %).

Folosind formulele de mai jos, s-au calculat o serie de parametri statistici și ecuația liniei de regresie :

$$r = \frac{\Sigma xy - \frac{\Sigma x \Sigma y}{N}}{\sqrt{\left[\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{N}\right]\left[\Sigma y^2 - \frac{(\Sigma y)^2}{N}\right]}}$$

Tabelul III

Degradarea sol. 2,5%

x (ore)		y (log. conc. reziduale)		
60°	80 și 98°	60°	80°	90°
0	0	1,39445	1,39445	1,39445
0	0	1,39094	1,39094	1,39094
0	0	1,39094	1,39094	1,39094
0	0	1,39270	1,39270	1,39270
0	0	1,39094	1,39094	1,39094
6	1	1,38561	1,38561	1,38561
6	1	1,37840	1,38739	1,38739
6	1	1,39620	1,39445	1,39270
6	1	1,39445	1,39270	1,39270
6	1	1,39094	1,38561	1,38739
12	3	1,39445	1,37840	1,36736
12	3	1,38739	1,38382	1,37107
12	3	1,38561	1,38917	1,38382
12	3	1,38561	1,38917	1,38382
12	3	1,39094	1,38739	1,37658
24	9	1,38021	1,37291	1,35984
24	9	1,39094	1,37475	1,34830
24	9	1,38917	1,36549	1,34242
24	9	1,38382	1,37107	1,36173
24	9	1,39270	1,37107	1,33846
48	27	1,37840	1,33445	1,26482
48	27	1,38382	1,33041	1,23045
48	27	1,38021	1,33445	1,22531
48	27	1,38739	1,32222	1,24551
48	27	1,38021	1,33041	1,23553
96	81	1,37475	1,21219	0,99123
96	81	1,36549	1,21219	0,98227
96	81	1,37291	1,22272	0,97772
96	81	1,37291	1,20952	0,95904
96	81	1,36922	1,21748	1,00000

$$b = \frac{\Sigma xy - \frac{\Sigma x \, \Sigma y}{N}}{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{N}}$$

$$A = \bar{y} + b\bar{x}$$

$$Y_c = A + bx$$

$$S_{y_c} = \sqrt{\frac{\Sigma y^2}{N-1} - \frac{(\Sigma y)^2}{N(N-1)}} \sqrt{(1 - r^2)\frac{N-1}{N-2}}$$

Tabelul IV

Degradarea sol. 5%

x (ore)		y (log. conc. reziduale)		
60°	80° şi 90°	60°	80°	90°
0	0	1,68574	1,68574	1,68574
0	0	1,69020	1,69020	1,69024
0	0	1,69020	1,69020	1,69024
0	0	1,69020	1,69020	1,69024
0	0	1,67210	1,67210	1,67210
6	1	1,68574	1,68305	1,67761
6	1	1,68129	1,68124	1,67486
6	1	1,68305	1,68124	1,67669
6	1	1,68664	1,68034	1,67761
6	1	1,68305	1,68034	1,67669
12	3	1,68215	1,68124	1,67117
12	3	1,68124	1,67578	1,67117
12	3	1,68305	1,67852	1,66745
12	3	1,68034	1,67761	1,66652
12	3	1,57943	1,67943	1,67025
24	9	1,67761	1,66745	1,64444
24	9	1,67943	1,66652	1,64345
24	9	1,67943	1,66558	1,64640
24	9	1,68034	1,66745	1,64444
24	9	1,68034	1,67025	1,64345
48	27	1,67761	1,52634	1,53529
48	27	1,67210	1,62634	1,54283
48	27	1,67302	1,62325	1,54654
48	27	1,67210	1,62ɔ31	1,55023
48	27	1,67486	1,62531	1,53908
96	81	1,66839	1,51455	1,26717
96	81	1,66558	1,51322	1,25285
96	81	1,66464	1,50786	1,26007
96	81	1,67025	1,51188	1,27184
96	81	1,66839	1,51188	1,27184

$$S_b = \frac{S_{y_c}}{\sqrt{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{N}}}$$

$$S_A = \sqrt{\frac{S_{y_c}}{N} + S_b^2 \bar{x}^2}$$

în care :

r = coeficientul de corelaţie între concentraţia observată şi cea calculată (în cazul corelaţiei perfecte $r = 1$)

N = numărul de probe

b = coeficientul de regresie

A = intersecţia axei y cu linia de regresie, pentru $x = 0$

Yc = concentraţia calculată cu ajutorul ecuaţiei liniei de regresie

$\bar{x}$ = media perioadei de conservare

$\bar{y}$ = media logaritmilor concentraţiilor reziduale

Syc = eroarea standard a valorilor yc

Sb = eroarea standard a coeficientului de regresie

S_A = eroarea standard a lui A

Tabelul V

Ecuația liniei de regresie și parametrii statistici calculați

Sol. 2,5%

Temp.	Ecuația dreptei de regresie	r	b	A	sb	sA	syc
60°	Yc = 1,385677 − 0,00020 x	0,96322	−0,00020	1,385677	0,000011	0,000409	0,001990
80°	Yc = 1,39127 − 0,002186 x	−0,98798	−0,002186	1,39127	0,000070	0,000064	0,01107
90°	Yc = 1,39112 − 0,05097 x	0,99996	−0,005097	1,39112	0,00100	0,0929	0,15710

Tabelul VI

Soluție 5%

60°	Yc = 1,681878 − 0,00015 x	−0,72586	−0,00015	1,681878	0,00027	0,001241	0,00495
80°	Yc = 1,684820 − 0,00214 x	−0,99943	−0,00214	1,684820	0,000435	0,015170	0,06802
90°	Yc = 1,68533 − 0,005195 x	−1,00	−0,005195	1,68533	0,0	0	0

Valorile mici ale erorilor standard confirmă precizia rezultatelor obținute.

Valorile mici ale erorilor standard confirmă precizia rezultatelor obținute.

În continuare s-a calculat timpul după care concentrația scade cu 6 și 10% din valoarea inițială în condițiile degradării accelerate, rezolvînd ecuațiile din tabelul VII și VIII, prin substituirea lui yc cu valoarea corespunzătoare logaritmului concentrațiilor respective și anume (tabelul VII și VIII) :

Tabelul VII

Soluție 2,5%

Degradare	Conc. reziduală g.l^{-1}	Log. conc. reziduale (yc)	Temp. °C	Timpul (y) ore
6	23,22	1,36486	60	99,08
			80	11,624
			90	4,956
10	22,23	1,34694	60	193,485
			80	20,279
			90	8,668

Prin aceeași metodă s-a calculat ecuația liniei de regresie a prevederilor de stabilitate, considerînd y ca logaritmii timpilor deja găsiți pentru degradările de 6 și 10%, iar x ca inversul temperaturilor absolute la care se referă (16), pentru simplificare se multiplică cu 10^5 (tabelul IX și X).

Tabelul VIII

Soluție 5 %

6	45,59	1,65887	60	153,387
			80	12,126
			90	5,093
10	43,65	1,63998	60	279,320
			80	20,953
			90	8,729

Tabelul IX

Soluție 2,5%

Degradare %	Temperatura °C	$x=\left(\frac{1}{T}\right)\cdot 10^5$	y=log. timp	Ecuația liniei de regresie	r	A	b
6	60	300,3	1,99564	$Y_c=-13,6796+0,05216\ x$	0,99324	−136795	0,052164
	80	283,286	1,07918				
	90	275,480	0,69899				
10	60		2,28556	$Y_c=-14,0423+0,05432\ x$	0,99831	−14,04234	0,054324
	80		1,30103				
	90		0,95424				

Tabelul X

Soluție 5%

6	60		2,18469	$Y_c=-16,05765+0,060689\ x$	0,99796	−16,0576	0,060689
	80		4,07918				
	90		0,69897				
10	60		2,44560	$Y_c=-15,60728+0,0601\ x$	0,996	−15,607	0,0601
	80		1,32222				
	90		0,95424				

Valorile coeficienților de corelație foarte apropiate de 1 indică o corelație accentuată între x și y.

Prin aceeași metodă aplicată la soluții preparate după formula N.I.I. 1257—68 s-au obținut următoarele rezultate (tabelul XI și XII).

Tabelul XI

Soluție 2,5%

Degradare %	Y_c	Timp	
		ore	luni
6	4,30535	20200	28
10	4,54777	35300	49

În tabelele XIII și XIV este redată comportarea la refrigerare a soluțiilor stabilizate.

Controlul stabilității la depozitarea în condiții microclimatice nedirijate pentru depozitele din grupele A—F sînt redate în tabelele XV și XVI, iar temperatura din aceste depozite pentru o perioadă cînd a fost mai mică de 5°C este redată în fig. 3.

Tabelul XII

Soluție 5,0%

Degradare %	Y_c	Timp	
		ore	luni
6	4,43775	27400	38
10	4,62118	41800	58

Tabelul XIII

Soluție 2,5%

Comportarea	Temp.	−5°	−15°	−20°	Observații
	Timp ore	1×24 3×24	1×24 3×24	1×24 3×24	
Pe timpul refrigerării					
Îngheață parțial					
Îngheață total			++	++	
Fiole sparte					
După revenire la t° ambiant					
Soluție limpede		++	++	++	
Colorare		++	++	++	f.u. gălbui
Modificări de pH					

Tabelul XIV

Soluție 5%

Comportarea	Temp.	−5°	−15°	−20°	Obs.
	timp ore	1×24 3×24	1×24 3×24	1×24 3×24	
Pe timpul refrigerării					
Îngheață parțial					
Îngheață total			+ +	+ +	
Fiole sparte					
După revenire la t° ambiantă					
Soluție limpede					
Precipitat insolubil		+ +	+ +	+ +	
Colorare			+ +	+ +	f.u. gălbui
Modificări de pH					

Seria	Condiţiile de depozitare	Rezultatele controalelor periodice				
		3 luni				11
		Aspect	Culoare	pH	Conc.	Aspect
06.70 0701	A	limpede	incolor	3,5	2,6	Precipitat cristalin
	B	,,	,,	3,5	2,6	,,
	C	,,	,,	3,5	2,6	,,
	D	,,	,,	3,5	2,6	,,
	E	,,	,,	3,5	2,6	,,
	F	,,	,,	3,5	2,6	,,
	Coeficientul de variaţie 3 luni			—	—	
06.70 0702	A	limpede	incolor	3,6	2,5	Precipitat cristalin
	B	,,	,,	3,6	2,5	,,
	C	,,	,,	3,6	2,5	limpede
	D	,,	,,	3,6	2,5	precipitat cristalin
	E	,,	,,	3,6	2,5	,,
	F	,,	,,	3,6	2,5	,,
	Coeficientul de variaţie 3 luni			—	—	
06.70 0703	A	limpede	incolor	3,4	2,4	precipitat cristalin
	B	,,	,,	3,4	2,4	,,
	C	,,	,,	3,4	2,4	,,
	D	,,	,,	3,4	2,4	,,
	E	,,	,,	3,4	2,4	,,
	F	,,	,,	3,4	2,4	,,
	Coeficientul de variaţie 3 luni			—	—	
06.70 0704	A	limpede	incolor	3,6	2,4	precipitat cristalin
	B	,,	,,	3,6	2,4	,,
	C	,,	,,	3,6	2,4	,,
	D	,,	,,	3,6	2,4	,,
	E	,,	,,	3,6	2,4	,,
	F	,,	,,	3,6	2,4	,,
	Coeficientul de variaţie			—	—	

Tabelul XV

hidrică 2,5%

de la preparare la :

luni			24 luni				Observaţii
Culoare	pH	Conc.	Aspect	Culoare	pH	Conc.	
slab gălbui	4,1	2,6	Precipitat cristalin	slab gălbui	4,2	2,5	
”	4,0	2,6	”	”	4,1	2,4	
”	4,1	2,5	”	”	4,1	2,5	
”	4,0	2,4	”	”	4,0	2,5	
”	3,9	2,6	”	”	4,1	2,4	
”	4,0	2,5	”	”	4,0	2,3	
11 luni	1,95	3,23		24 luni	1,9	3,36	
slab gălbui	4,0	2,5	Precipitat cristalin	slab gălbui	3,95	2,5	
”	4,0	2,5	”	”	3,8	2,4	
”	3,8	2,5	”	”	4,0	2,4	
”	3,8	2,4	”	”	3,8	2,5	
”	3,9	2,4	”	”	3,8	2,3	
”	3,9	2,5	”	”	3,9	2,4	
11 luni	2,29	2,11		24 luni	2,29	3,14	
slab gălbui	3,9	2,4	precipitat cristalin	slab gălbui	4,1	2,3	
”	4,1	2,5	”	”	4,2	2,4	
”	4,0	2,4	”	”	4,2	2,3	
”	4,0	2,4	”	”	4,1	2,3	
”	3,9	2,3	”	”	4,0	2,4	
”	4,0	2,4	”	”	4,1	2,4	
11 luni	1,95	2,63		24 luni	1,9	2,33	
slab gălbui	3,6	2,4	precipitat cristalin	slab gălbui	4,1	2,3	
”	3,9	2,3	”	”	3,9	2,4	
”	3,9	2,3	”	”	4,2	2,3	
”	3,8	2,4	”	”	4,1	2,2	
”	4,0	2,4	”	”	4,2	2,3	
”	3,9	2,4	”	”	4,1	2,2	
	1,99	2,26			2,67	3,35	

Seria	Condițiile de depozitare	Rezultatele controalelor periodice				
		7 luni				Aspect
		Aspect	Culoare	pH	Conc.	
02 70 0167	A	limpede	incolor	3,6	5,1	limpede
	B	,,	,,	3,6	5,1	,,
	C	,,	,,	3,6	5,1	,,
	D	,,	,,	3,6	5,1	,,
	E	,,	,,	3,6	5,1	,,
	F	,,	,,	3,6	5,1	,,
	Coeficientul de variație			—	—	,,
02 70 0168	A	limpede	incolor	3,5	5,0	limpede
	B	,,	,,	3,5	5,0	,,
	C	,,	,,	3,5	5,0	,,
	D	,,	,,	3,5	5,0	,,
	E	,,	,,	3,5	5,0	,,
	F	,,	,,	3,5	5,0	
	Coeficientul de variație			—	—	,,
			4 luni			,,
05 70 0624	A	limpede	incolor			limpede
	B	,,	,,			,,
	C	,,	,,			,,
	D	,,	,,			,,
	E	,,	,,			,,
	F	,,	,,			,,
	Coeficientul de variație					
05 70 0630	A	limpede	incolor			limpede
	B	,,	,,			,,
	C	,,	,,			,,
	D	,,	,,			,,
	E	,,	,,			,,
	F	,,	,,			,,
	Coeficientul de variație					

hidrică 5%

de la preparare la :

15 luni			28 luni				Observaţii
Culoare	pH	Conc.	Aspect	Culoare	pH	Conc.	
incolor	3,6	4,9	Precipitat cristalin	f. slab gălbui	3,4	4,9	
”	3,6	5,0	”	”	3,5	5,0	
”	3,6	5,1	”	slab gălbui	3,4	5,0	
”	3,5	5,0	”	”	3,5	4,8	
”	3,5	5,1	”	”	3,6	4,8	
”	3,6	5,0	”	”	3,5	4,9	
	1,46	1,56			2,21	2,91	
incolor	3,5	4,9	limpede	f. slab gălbui	3,5	4,8	
”	3,5	5,0	”	”	3,7	4,9	
”	3,6	5,0	”	”	3,4	4,8	
”	3,4	4,8	”	”	3,6	4,7	
”	3,5	4,9	”	”	3,5	4,7	
”	3,4	5,0	”	”	3,7	4,8	
	2,22	1,66			3,46	1,63	
12 luni				25 luni			
incolor	3,5	4,9	limpede	slab gălbui	3,6	4,7	
”	3,4	4,9	”	”	3,7	4,7	
”	3,5	4,8	precipitat cristalin	”	3,5	4,8	
”	3,5	4,8	”	”	3,5	4,7	
”	3,5	4,9	”	”	3,7	4,9	
”	3,4	4,9	”	”	3,6	4,8	
	1,59	1,18			2,48	1,72	
incolor	3,4	4,8	precipitat cristalin	slab gălbui	3,5	4,8	
”	3,4	4,7	”	”	3,4	4,7	
”	3,5	4,9	limpede	”	3,7	4,7	
”	3,4	4,9	precipitat cristalin	”	3,7	4,8	
”	3,4	4,9	limpede	”	3,6	4,8	
”	3,3	4,8	”	”	3,5	4,8	
	1,86	1,69			3,41	1,09	

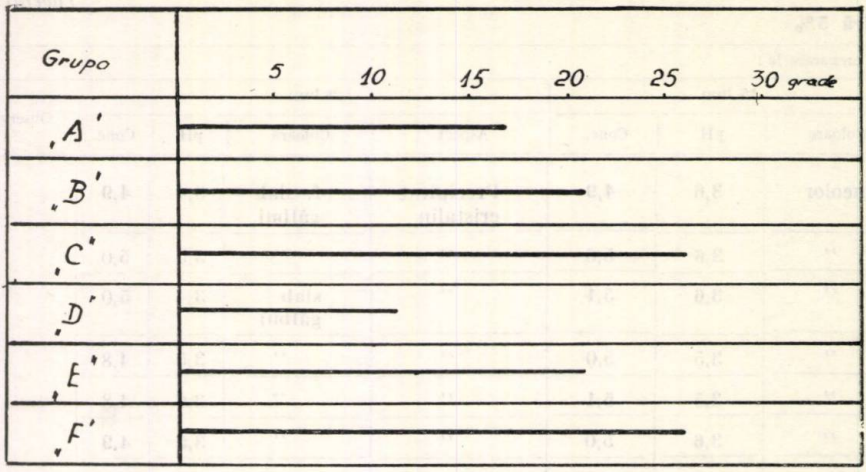


Fig. 3. — Amplitudinea maximă a variației temperaturii într-un interval de 10 zile, cînd temperatura minimă a fost mai mică de 5°C.

CONCLUZII

— Soluția de tiamină clorhidrică 2,5% este stabilă la temperatura ambiantă și-și păstrează concentrația de cel puțin 90% din valoarea inițială timp de patru ani.

La temperaturi scăzute (sub 0°C) devine slab-gălbuie și depune un precipitat cristalin care nu se mai redizolvă.

— Soluția de tiamină clorhidrică 5% este mai stabilă la temperatura ambiantă și își păstrează concentrația de cel puțin 90% din valoarea inițială timp de aproape 5 ani.

La temperaturi scăzute, se observă și la aceasta o colorare și depunere de precipitat cristalin insolubil.

BIBLIOGRAFIE

1. HÜTTENRAUCH R. — *Pharmazie*, 1969, 24 (2), 111—116.
2. IHOEST W. J., BUSSE L. W., BAUMANN C.A. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1958, 47 (4), 254—257.
3. WATANABE A. — *Yakungaku Zasshi*, 1939, 59, 133 (C. A. 33, 5423[8], 1939).
4. MAIER G. D., METZLER D. E. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1957, 79, 4 386—4 391.
5. WINDHENSER J. J., HIGUGHI T. — *J. pharm. Sci.*, 1962, 51 (4), 354—364.
6. FARRER K.T.H. — *Austr. Chem Just. J. Proc.*, 1947, 14, 329—337 (C.A. 42, 2027 g, 1948).
7. Mc. INTIRE. F. C., FROST D.V. —*J. Amer. chem. Soc.*, 1944, 66, 426, 1 317 (C.A. 38, 2258[4], 1944).
8. FARRER K.T.H. — *Biochem J.*, 1945, 39, 128 (C.A. 39, 5298′, 1945).
9. FARRER K.T.H. — *Biochem J.*, 1947, 41, 162—167 (C.A. 42, 651a′, 1948).
10. GARETT E.R. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.* ed., 1956, 45, 171 (C.A. 50, 8139C, 1956).
11. HÜTTENRAUCH R. — *Pharmazie*, 1967, 22(9), 531.
12. MÜNZEL K. — *Pharm. Acta. Helv.*, 1965, 40(2), 65—84.
13. WINDHENSER J. J., HICUCHI T. — *J. pharm. Sci.*, 1963, 52(6), 567—559.

Articol intrat în redacție la 2.IV.1976.

Indicele de clasificare : 615.739 B_1

SUMMARY

D. Monciu, M. Boteanu — STUDY OF THE STABILITY OF INJECTABLE 2.5% AND 5% THIAMINE HYDROCHLORATE SOLUTIONS (SPECIALITIES OF THE ROMANIAN PHARMACY)

The stability of 2.5% and 5% thiamine hydrochlorate injectable solutions was determined at low and variable temperatures as well as their storage potential in six stocks kept under natural microclimatic conditions.

The 2.5% thiamine hydrochlorate solution is stable in the environmental temperature and maintains its concentration of at least 90% of the initial value during four years.

The 5% thiamine hydrochlorate solution is still more stable in environmental temperatures and maintains its concentration of at least 90% of the initial value for almost five years.

РЕЗЮМЕ

Д. Мончу, М. Ботяну — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ СТАБИЛЬНОСТИ 2,5—5% РАСТВОРОВ ХЛОРАЛГИДРАТА ТИАМИНА ДЛЯ ВПРЫСКИВАНИЙ

Авторы исследовали стабильность 2,5% и 5% впрыскиваемых растворов хлоралгидрата тиамина в зависимости от действия сниженной и различной температуры, а также от продолжительности их хранения во времени — в складах и неуправляемых микроклиматических условиях.

2,5% раствор хлоргидрата тиамина является стабильным в отношении действия температуры среды и сохраняет из своей концентрации самое меньшее 90% начального значения в течение 4 лет.

5% раствор хлоргидрата тиамина является более стабильным к действию температуры среды и сохраняет свою концентрацию самое меньшее на 90% в течение почти 5 лет.

RECENZIE

FARMACIŞTII ÎN VIITOR

Raportul Comisiei de studii a Asociaţiei americane a colegiilor de farmacie

Editura Administraţiei Sănătăţii Michigan, 1975, 164 p.

Cartea cuprinde 14 capitole precedate de o prefaţă şi de listele membrilor comisiilor de studii. În partea introductivă sînt prezentate pe scurt cele trei ipoteze care au stat la baza examinării şi discuţiilor Comisiei de studiu privind medicamentele, farmacia şi farmaciştii, educaţia şi instruirea profesională.

Următoarele şapte capitole sînt : Ce este farmacia ? Ce sînt farmaciştii ? ; Farmacia şi interesul public ; Economia şi farmacistul ; Sistemul de informare al farmacistului ; Forţele care schimbă serviciile de sănătate : implicaţiile pentru farmacie ; Forţele care produc schimbări interne în farmacie. Sînt prezentate constatările cu privire la natura şi rolul farmaciei, forţele interne şi externe care produc modificări, funcţiile şi rolurile farmaciştilor.

În celelalte şase capitole sînt tratate subiectele : Farmaciştii viitorului ; Obiectivele educaţiei farmaceutice şi responsabilităţile şcolii de farmacie ; Conţinutul educaţiei de farmacie ; Acreditarea pentru educaţia farmaceutică şi Concluziile finale. Comisia prezintă sugestiile sale privind modificările în sistemul educaţional necesar pregătirii adecvate şi corespunzătoare a farmacistului pentru viitor. Întrebarea la care a încercat să răspundă este : Care este educaţia corespunzătoare pentru practica farmaceutică în 1980, 1990 sau 2000 ?

S-a constatat că printre deficiențele în sistemul de ocrotirea sănătății este și incapacitatea de informare adecvată pentru acei care consumă, prescriu, distribuie și administrează medicamente. Această deficiență are ca rezultat utilizarea de medicamente necorespunzătoare și frecvente efecte neprevăzute induse de medicament. Farmaciștii sînt considerați profesioniști ai sănătății, care aduc o contribuție importantă prin furnizarea de informații despre medicamente pentru medici și bolnavi. Educația și instruirea farmaciștilor acum și în viitor trebuie să fie dezvoltată pentru a cunoaște aceste responsabilități importante.

Problema privind cercetarea la nivelul facultăților subliniază necesitatea ca tematica aleasă să fie legată de probleme reale și practice, să genereze noi cunoștințe și să capteze interesul studenților.

În contrast cu alte domenii sanitare, cea mai mare parte despre cunoștințele despre medicamente apar elaborate sau stimulate de industria de medicamente. Facultățile sînt chemate să promoveze cunoștințele despre medicamente, care contribuie la progresul terapeuticii.

Biofarmaceutica și farmacocinetica sînt domenii noi care deschid perspectiva perfecționării și aprofundării cunoștințelor despre medicamente.

Se insistă asupra faptului că pregătirea farmaciștilor nu se poate termina odată cu absolvirea facultății. În mod continuu apar cunoștințe și tehnologii noi, se ridică cerințe sociale și individuale pe care farmacistul este chemat să le rezolve. Comisia consideră că este necesar un sistem organizat și accesibil pentru o educație farmaceutică continuă.

V. Stănescu

Asupra mecanismului acțiunii antispastice a principiilor din speciile genului Petasites

Aura Cicotti, Irina Bucurescu

Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Utilizînd o metodă matematică adecvată, se pune în evidență paralelismul dintre dreptele ce descriu relația doză-efect antispastic pentru extractele de* P. hybridus *L.,* P. kablikianus *Tausch. și* P. albus *L., și respectiv, papaverină, antispastic cu mecanism de acțiune de tip musculotrop.*

Papaverinum

În cadrul cercetărilor farmacodinamice efectuate asupra unor specii ale genului *Petasites* din R.S.R. se testează și acțiunea antispastică (1). În cele ce urmează, vom aborda problema mecanismului acestei acțiuni.

METODĂ

Cunoscînd faptul că în cazul principiilor active cu același mecanism de acțiune, relația doză-efect farmacodinamic se poate reprezenta grafic prin drepte paralele, am verificat matematic paralelismul dintre dreptele care descriu relația doză-efect antispastic pentru extractele de *P. hybridus, P. kablikianus* și *P. albus*, și un antispastic cu mecanism de acțiune cunoscut.

Efectul antispastic a fost testat *in vitro* pe duodenul de șobolan. Ca agenți contracturanți s-au utilizat Ba^{+2} (mecanism musculotrop) și acetilcolina (mecanism neurotrop).

Papaverina, antispastic cu mecanism de acțiune musculotrop, a fost utilizată ca substanță de referință.

Dizolvantul utilizat pentru extractele de *Petasites* a fost dimetilsulfoxidul (D.M.S.O.). Papaverina a fost testată atît în soluție apoasă, cît și în D.M.S.O.

Fenomenul studiat (și anume relația doză-efect) are loc după o lege exponențială :

$$x = 10^{(y-n)/m} = e^{2,3(y-n)/m} \qquad (1)$$

unde, în cazul de față :

x = concentrația în baia de organ (μg/ml)

y = reducerea amplitudinii contracției (procente)

m și n sînt parametri care variază de la caz la caz, *în funcție de mecanismul acțiunii* și respectiv intensitatea acțiunii.

Pentru cazurile cu același mecanism de acțiune, „m" are aceeași valoare, variind numai parametrul „n" în funcție de intensitatea acțiunii.

Logaritmînd expresia (1), căpătăm forma :

$$y = m . \log x + n \qquad (2)$$

ceea ce dă posibilitatea unei vizualizări simple a legii exponențiale (1). Anume : între y și log x există o dependență liniară.

Parametrii m și n discutați mai sus sînt chiar panta și respectiv ordonata la origine a dreptei.

Pentru fiecare caz studiat s-au determinat *dreptele de ajustare* (deci cele care descriu „cel mai bine" punctele experimentale), utilizînd metoda celor mai mici pătrate (2). Avînd în vedere posibilitatea de prelucrare a unui volum mare de asemenea date, calculele au fost efectuate cu ajutorul unui program scris în limbajul FORTRAN IV și rulat pe un calculator IB M — 370/135. Reprezentarea grafică a relației (2) este dată în fig. 1—5.

Figurile prezentate folosesc reprezentarea semilogaritmică, tocmai pentru a pune în evidență drepte de tipul (2) pentru diverse situații. Pe

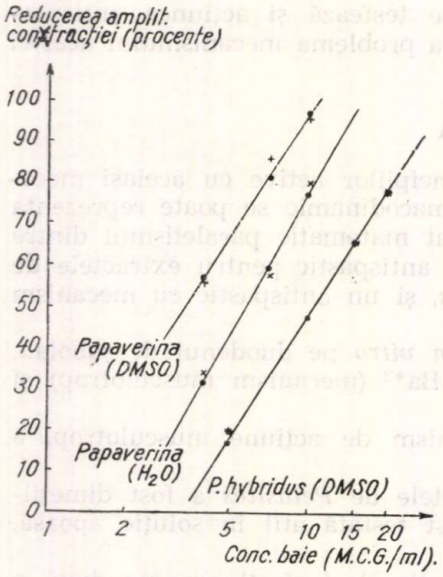


Fig. 1 — Curba doză-efect antispastic
Y = m . log x + n
M_1 = 0,10270E 03 M_2 = 0,11510E 03 M_3 = 0,98031E 02
N_1 = —0,48055E 01 N_2 = 0,36621E 02 N_3 = —0,49 773 E 02

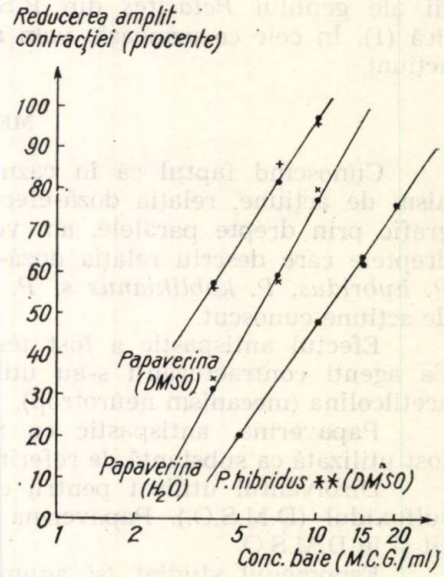


Fig. 2 — Curba doză-efect antispastic
Y = m . log x + n
M_1 = 0,10270E 03 M_2 = 0,11510E 03 M_3 = 0,91623E 02
N_1 = 0,48055E 01 N_2 = 0,36621E 02 N_3 = —0,43637E 02

axa OX (axa dozelor) s-au reprezentat de fapt logaritmii dozelor, dar pentru ușurința citirii au fost trecute tot valorile lui X (scara apare deci comprimată spre numere mari). În figuri, punctele determinate experimental sînt reprezentate prin +, × sau *, punctele calculate fiind unite prin linii continue (drepte).

În fig. 5, întrucît cele patru drepte corespunzătoare extractelor de *Petasites* au ordonatele la origine n foarte apropiate, pentru a le putea expune pe același grafic, au fost translatate (de-a lungul axei oy)

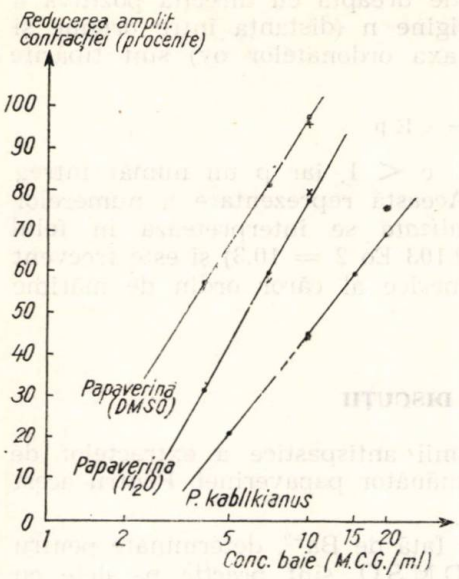


Fig. 3 — Curba doză-efect antispastic
Y = m . log x + n
M_1 = 0,10270E 03 M_2 = 0,11510E 03 M_3 = 0,79658E 02
N_1 = 0,48055E 01 N_2 = 0,36621E 02 N_3 = —0,34190E 02

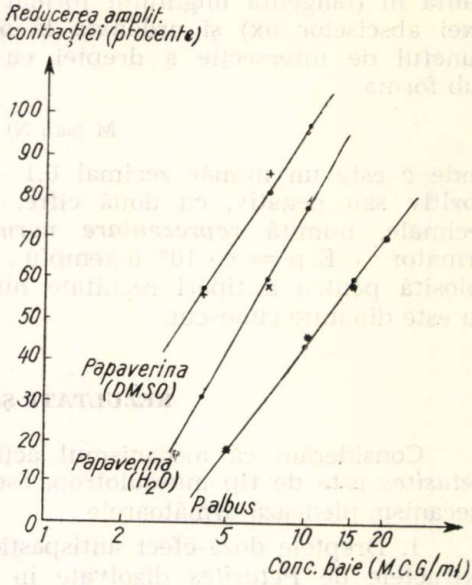


Fig. 4 — Curba doză-efect antispastic
Y = m . log x + n
M_1 = 0,10270E 03 M_2 = 0,11510E M_3 = 0,86376E 02
N_1 = —0,48055E 01 N_2 = —0,36621E 02 N_3 = —0,41853 E 02

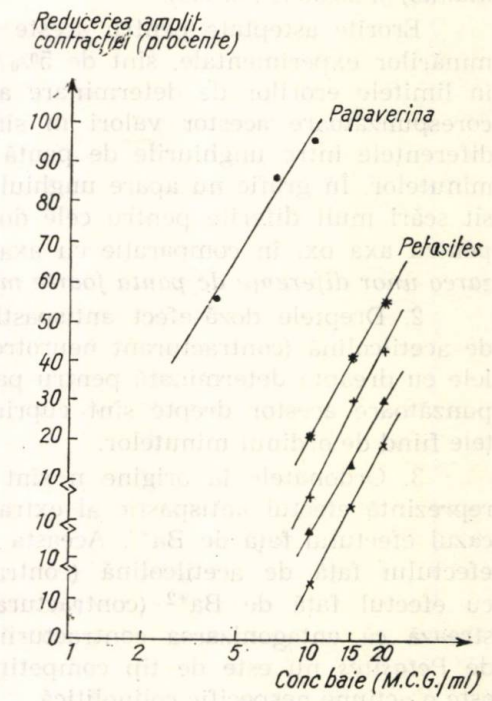


Fig. 5 — Curba doză-efect antispatic
Y = m . log x + n
M_1 = 0,11394E 03 M_2 = 0,12532E 03 M_3 = 0.10365E 03 M_4 = 0,11687E 03
N_1 = —0,92494E 02 N_2 = —0,10773E 02 N_3 = —0,92064E 02 N_4 = —0,10316E 03

una față de cealaltă cu cîte 10 unități (lucru indicat prin întreruperi ale axei ordonatelor).

Cele două mărimi care determină fiecare dreaptă calculată, anume panta m (tangenta unghiului format de dreaptă cu direcția pozitivă a axei absciselor ox) și ordonata la origine n (distanța între origine și punctul de intersecție a dreptei cu axa ordonatelor oy) sînt tipărite sub forma :

$$M \text{ (sau N)} = c\ E\ p$$

unde c este un număr zecimal $0{,}1 \leqslant c < 1$, iar p un număr întreg pozitiv sau negativ, cu două cifre. Această reprezentare a numerelor zecimale, numită *reprezentare normalizată* se interpretează în felul următor : $c\ E\ p = c \cdot 10^p$ (exemplu : 0,103 Eo 2 = 10,3) și este frecvent folosită pentru a tipări rezultate numerice al căror ordin de mărime nu este dinainte cunoscut.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Considerăm că mecanismul acțiunii antispastice a extractelor de *Petasites* este de tip musculotrop, asemănător papaverinei. Pentru acest mecanism pledează următoarele :

1. Dreptele doză-efect antispastic față de Ba^{+2}, determinate pentru extractele de *Petasites* dizolvate în D.M.S.O. sînt practic paralele cu dreapta doză-efect a papaverinei în D.M.S.O. (figurile 1—4).

Pantele m calculate pentru aceste drepte sînt următoarele : 102.70 (papaverina), 98.03 *(P. hybridus *)*, 91.63 *(P. hybridus **)*, 79.66 *(P. kablikianus)* și 86.38 *(P. albus)*.

Erorile așteptate pentru aceste valori, rezultînd din erorile determinărilor experimentale, sînt de 5% pînă la 10%, ceea ce înseamnă că în limitele erorilor de determinare aceste valori sînt egale. Unghiurile corespunzătoare acestor valori m sînt cuprinse între 89°10′ și 89°30′, diferențele între unghiurile de pantă fiind deci foarte mici, de ordinul minutelor. În grafic nu apare unghiul real cu axa ox, întrucît s-au folosit scări mult diferite pentru cele două axe (anume, scară mult mărită pentru axa ox, în comparație cu axa oy), alegere care permite *vizualizarea unor diferențe de pantă foarte mici.*

2. Dreptele doză-efect antispastic al extractelor de *Petasites* față de acetilcolină (contracturant neurotrop) sînt de asemenea practic paralele cu dreapta determinată pentru papaverină (fig. 5). Unghiurile corespunzătoare acestor drepte sînt cuprinse între 89°30′ și 89°40′, diferențele fiind de ordinul minutelor.

3. Ordonatele la origine n sînt mai mici în cazul dreptelor care reprezintă efectul antispastic al extractelor față de acetilcolină, decît în cazul efectului față de Ba^{+2}. Aceasta marchează intensitatea mai mică a efectului față de acetilcolină (contracturant neurotrop) în comparație cu efectul față de Ba^{+2} (contracturant musculotrop), ceea ce demonstrează că antagonizarea contracturii acetilcolinice de către extractele de *Petasites* nu este de tip competitiv pentru receptorii colinergici, ci este o acțiune nespecific colinolitică.

BIBLIOGRAFIE

1. CICOTTI AURA — *P. kablikianus* Tausch şi *P. albus* L. Acţiunea antispastică in vitro, *Farmacia (Buc.)*, 1977, 2.
2. WORTHING A. G., GEFFNER J. — Prelucrarea datelor experimentale, Bucureşti, 1959.

Articol intrat în redacţie la 8.IV.1975.

Indicele de clasificare : 615.783.172

SUMMARY

Aura Cicotti, Irina Bucurescu — ON THE ANTISPASTIC MECHANISM OF ACTION OF THE PRINCIPLES IN THE SPECIES OF THE GENUS PETASITES

Plotting of the dose-antispastic effect relationship of *P. hybridus L., P. kablikianus* Tausch and *P. albus* L. and respectively papaverin, antispastic with a musculotropic mechanism of action, showed a close parallelism following analysis by an adequate mathematical method.

РЕЗЮМЕ

Аура Чикотти, Ирина Букуреску — В СВЯЗИ С МЕХАНИЗМОМ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВИДОВ РОДА PETASITES A TARSUE ДЕЙСТВУЮЩИХ НАЧАЛ

Применяя соответствующий математический метод, авторы установили параллелизм между прямыми линиями, описываемыми отношением доза-антиспастическое действие вытяжек из P. hybridus L., P. Kablikianus Tausch и P. albus и соответственно папаверина — антиспастическим препаратом с механизмом действия мышечно-троп. ного типа.

Вытяжки Petasites Папаверин. Отношение: доза-антиспастическое действие-Механизм действия.

RECENZIE

TRAVAUX DES LABORATOIRES DE MATIÈRE MÉDICALE ET DE PHARMACIE GALENIQUE (LUCRĂRILE LABORATOARELOR DE MATERIE MEDICALĂ ŞI DE FARMACIE GALENICĂ)

vol. LIX, Ed. Vigot frères, Paris. 1975

Publicată sub redacţia profesorilor M. M. Janot şi R. Paris, colecţia prezintă lucrările de cercetare şi unele teze de doctorat efectuate pe profilul menţionat în titlu la Facultatea de farmacie din Paris.

Volumul LIX cuprinde în prima parte lucrarea de doctorat a lui C. Guyonnet : Contribuţii la studiul polifenolilor din Reseda (în special flavonoide). Această lucrare cuprinde o parte care se ocupă de lucrările anterioare asupra Rezedaceelor privind caracterele botanice, compoziţia chimică, acţiune fiziologică şi utilizări. În continuare sînt prezentate cercetările personale. Sînt studiate *Reseda alba, Reseda complicata, Reseda lutea, Reseda luteola, Reseda odorata* şi *Reseda phyteuma.*

Încercările preliminare au scos în evidenţă prezenţa unor acizi fenolici : parahidroxibenzoic, vinilic, paracumarinic şi clorogenic.

Snt prezente flavonoide determinate prin spectrofotometrie (flavonoide totale) şi apoi după extracţie cu solvenţi s-a aplicat cromatografia pe coloană şi croma-

tografia în strat subțire. Au fost puși în evidență patru heteroizi principali la care s-a determinat constituția chimică.

S-a examinat proporția acestor substanțe în diferitele specii studiate și repartizarea lor cantitativă în organele plantelor. Lucrarea clarifică compoziția chimică a polifenolilor existenți în familia Reseozdaceelor.

În partea a doua a volumului sînt menționate o serie de lucrări din domeniul farmacognoziei și farmaciei galenice. Din primul grup fac parte : Cercetări asupra polifenolilor din *Digitalis lutea* (R. Paris, G. Baudouin) ; Asupra a două plante slab cardiotonice *Penstemon barbatus* și *P. digitalis* (R. Paris, S. Durat) ; Asupra flavonoidelor din diverse Apocinacee (R. Paris, S. Durat) ; Două lucrări privind alcaloizii și flavonoidele din *Caida ellisiana* (G. Fangeras, R. Paris, M. Peltier) ; Heterozidele flavonice din *Rhammus frangula* și flavonoidele din *Rhamnus frangula* în cursul vegetației (J. C. Dauguet și R. Paris) ; Asupra procedeului de dozare a morfinei : densitometrie, colorimetrie automată și cromatografie în fază gazoasă, aplicate la macul indigen (M Paris, J. P. Gramond, R. Paris) ; Studiul chimic al *Tauridiantha Lyallii* (J. L. Pousset, J. Levesque, A. Cavé, F. Picot, P. Poitier, R. Paris) ; Asupra unei euforbiacee toxice : *Spondianthus preussi* (Anne-Marie Tessier, R. René-Raymond Paris) ; Asupra unei rutacee *Teclea boiviniana*. Izolarea a două noi acridone (J. Vaquette și colaboratorii).

Cercetările din domeniul tehnicii farmaceutice prezintă cîteva lucrări privind analiza unguentelor, uleiurilor și cerurilor, notele menționate fiind referitoare la compoziția chimică a lanolinei și a lanolinei lichide, cercetări efectuate de colective conduse de F. Fawaz și C. Chemtob.

Două lucrări se ocupă de acoperirea comprimatelor : Studiul comparativ al cîtorva produse filmogene și plastifianți la acoperirea în turbină (O. Laguna, T. T. Luong, D. Lefort, des Ylouses) și învelișuri gastro-rezistente de acetoftalat de celuloză ; proprietățile fizice ale filmelor izolate de diverse grosimi (D. Lefort des Ylouses, J. C. Chaumell). O altă lucrare se referă la interacțiunile dintre antiseptice și tensioactive și anume : Studierea interacțiunii dintre parahidroxilbenzoatul de metil și polisorbați (M. C. Poelman, J. C. Chaumeil, F. Puisieux).

Ultima lucrare se referă la punerea la punct a unei metode de studiere a pasajului percutanat al preparatelor dermatologice (A. M. Josse-Auzelle, J. C. Chaumeil).

Această colecție, care apare periodic prezintă un interes deosebit pentru că redă contribuțiile valoroase aduse de cadrele didactice și cercetătorii francezi în domenii esențiale ale științelor farmaceutice.

Materialele tipărite sînt broșate și numerotate într-o manieră care permite să se reunească lucrările de continuitate sau să se detașeze anumite părți care interesează pe diverși cititori.

V. Stănescu

Cercetări experimentale privind acidul metiazinic și benorilatul, noi antiinflamatorii nesteroidiene

V. Stroescu, Al. Granici

Facultatea de medicină generală, Catedra de farmacologie, București

REZUMAT *S-au studiat experimental, pe șobolani, comparativ cu indometacina, anumite aspecte ale acțiunii a două noi antiinflamatorii nesteroidiene : acidul metiazinic și benorilatul.*

Amîndouă s-au dovedit eficace față de inflamația formalinică a labei de șobolan și față de inflamația artritică provocată prin adjuvantul Freund, dar nu au influențat formarea granulomului la peletele de vată.

Șobolan
Antiinflamatoare
Paracetamolum
Acidum acetylsalicylicum

Acidul metiazinic (19.091 R.P.)*, acidul (metil-10-fenotiazinil-2) acetic sînt antiinflamatorii nesteroidiene cu structură fenotiazinică. Cercetările efectuate (3) au arătat că substanța are o activitate netă, în cea mai mare parte a modelelor de inflamație realizate experimental.

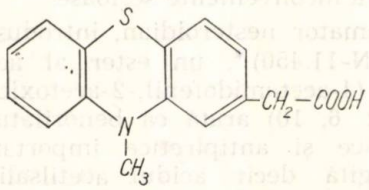


Fig. 1 — Structura chimică a acidului metiazinic.

Comparativ cu fenilbutazona, acidul metiazinic este de 2—4 ori mai activ în antagonizarea abcesului și edemului carrageeninic, precum și a eritemului la ultraviolete, avînd o activitate similară cu aceasta în testul pungii granulomatoase a lui Selye, la șobolan. Peritonita la cobai și artrita la porumbel, produse prin administrarea unei suspensii de talc, sînt egal influențate de cele două medicamente. Acțiunea acidului metiazinic nu este mediată de creșterea secreției corticosteroidiene, deoarece s-au obținut aceleași rezultate pe animalele suprarenalectomi-

* Soripal(R) — Specia.

zate. Mecanismul acțiunii antiinflamatorii a produsului este sugerat de acțiunea sa antibradikininică marcată, dovedită prin prevenirea bronhospasmului bradikininic la cobai și prin antagonizarea durerii viscerale produsă la șoareci prin injectarea intraperitoneală de bradikinină. Acțiunea antibradikininică pare să fie specifică, deoarece acidul metiazinic nu influențează acțiunea altor „mediatori chimici" ai inflamației, cum ar fi histamina, serotonina sau acetilcolina.

Din studiile inițiale privind profilul farmacologic general al acidului metiazinic (3, 4) rezultă lipsa de activitate a substanței pe sistemul nervos central, pe sistemele cardio-vascular și respirator, toxicitatea redusă (DL_{50} în acut la șoareci, în administrare perorală este de 800 mg/kilocorp), precum și acțiunea ulcerigenă slabă în raport cu alte medicamente antiinflamatorii disponibile (astfel, raportul dintre doza minimală ulcerigenă și DL_{50}, peroral la șobolan este de 5,3 pentru acidul metiazinic, de 0,7 pentru fenilbutazonă și de 0,2 pentru indometacină, doza eficace corespunzînd testului de antagonizare a abcesului carrageeninic).

Studii clinice preliminare (1, 5, 8, 11, 12) au dovedit că acidul metiazinic este un antiinflamator eficace în diferite boli reumatice, în

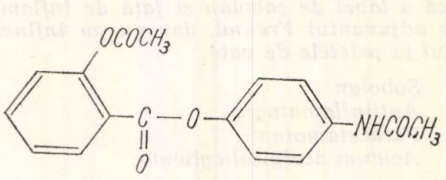


Fig. 2 — Structura chimică a benorilatului.

special în poliartrita reumatoidă, în coxartroză, lombalgii cronice, precum și în accesele de gută. Avînd o toleranță bună, poate fi folosit vreme îndelungată fără inconveniente serioase.

Un alt antiinflamator nesteroidian, introdus recent în terapeutică, este benorilatul (WIN-11.450) *, un ester al acidului acetilsalicilic și al paracetamolului (4-acetamidofenil.-2-acetoxibenzoat). Datele existente în literatură (2, 6, 10) arată că benorilatul are proprietăți antiinflamatorii, analgezice și antipiretice importante, avînd în plus o acțiune mai prelungită decît acidul acetilsalicilic și paracetamolul. Toxicitatea sa este mai mică la șoareci, șobolani și ciini. Administrat la om pe cale orală se absoarbe ușor, este bine tolerat și s-a dovedit eficace în tratamentul durerilor postoperatorii, al febrei și al poliartritei reumatoide.

În lucrarea de față ne-am propus să studiem experimental anumite aspecte ale acțiunii antiinflamatorii a acidului metiazinic și benorilatului, folosind drept termen de comparație indometacina.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru a testa activitatea antiinflamatorie am folosit ca modele experimentale : inflamația labei șobolanului provocată de formaldehidă, granulomul produs prin implantarea de pelete de vată subcutanat și artrita provocată prin adjuvantul Freund (9).

Pentru inducerea edemului formaldehidic s-a injectat subcutanat, la nivelul feței dorsale a labei piciorului drept posterior al șobolanului, 0,05 ml dintr-o soluție apoasă conținînd formaldehidă 4% și clorură de sodiu 0,9%, laba stîngă primind același volum din soluția salină simplă. Volumul labelor a fost determinat pletismometric, înainte și la o oră după injectare. Am folosit trei loturi de cîte 5 șobolani, cărora li s-au administrat prin gavaj acid metiazinic 150 mg/kilocorp, benorilat 800 mg/kilocorp, respectiv indometacină 10 mg/kilocorp, sub formă de suspensie apoasă, cu adaos de mucilagiu de gumă arabică; un lot martor a primit numai soluția de mucilagiu. Fiecare doză a fost cuprinsă într-un volum de 1 ml pentru 100 g șobolan și s-a administrat cu 2 zile, cu 1 zi și, respectiv, cu 2 ore înaintea injectării animalelor cu formaldehidă.

Pentru producerea granulomului s-au implantat șobolanilor subcutanat (în condiții sterile), în regiunea dorsală, cîte 2 pelete de vată cu o greutate de cca 9 mg. După 8 zile animalele au fost sacrificate, recoltîndu-se granuloamele dezvoltate în jurul peletelor, care au fost cîntărite în stare umedă. Am folosit 4 loturi de cîte 5 șobolani care au primit, prin gavaj, timp de 7 zile, începînd cu ziua implantării peletelor, cîte o doză zilnică de indometacină 1 mg/kilocorp, indometacină 5 mg/kilocorp, acid metiazinic 150 mg/kilocorp, respectiv benorilat 800 mg/kilocorp. Unui lot-martor i s-a administrat numai soluția de mucilagiu de gumă arabică.

Pentru producerea inflamației de tip artrită, s-au injectat la șobolan subplantar, la nivelul labei drepte posterioare, cîte 0,1 ml adjuvant Freund complet (Difco), laba stîngă primind 0,1 ml soluție salină izotonă. Volumul labelor a fost determinat pletismometric înainte și la 7 zile de la injectarea adjuvantului. Am folosit 3 loturi de cîte 8 șobolani, cărora li s-a administrat prin gavaj, zilnic, începînd din ziua injectării adjuvantului, indometacină 1 mg/kilocorp, acid metiazinic 150 mg/kilocorp, respectiv benorilat 800 mg/kilocorp. Un lot-martor a primit în locul substanțelor active, soluția de mucilagiu de gumă arabică. După terminarea experiențelor, animalele au fost sacrificate, examinîndu-se la lupă mucoasa gastrică și notîndu-se fenomenele hemoragice sau ulcerative observate.

În toate aceste experiențe am utilizat șobolani albi, masculi, în greutate de 150—200 g, proveniți din aceeași tulpină. Rezultatele au fost prelucrate statistic, folosindu-se metoda determinării semnificației diferenței dintre mediile a două eșantioane de volum mic, corelate sau necorelate (7).

REZULTATE

Formaldehida, injectată local, a provocat inflamarea evidentă a labei piciorului șobolanului, al cărei volum a crescut în medie cu 59%. La animalele tratate în prealabil cu indometacină, volumul labei a crescut cu 6,5% (diferența față de volumul mediu al labei dinaintea injectării formaldehidei nu este semnificativă statistic). La animalele tratate cu acid metiazinic, volumul labei a crescut cu 28,6%, iar la cele tratate cu benorilat, cu 7,6% (diferențele față de valoarea-martor sînt semnificative statistic) (tabelul I, fig. 3).

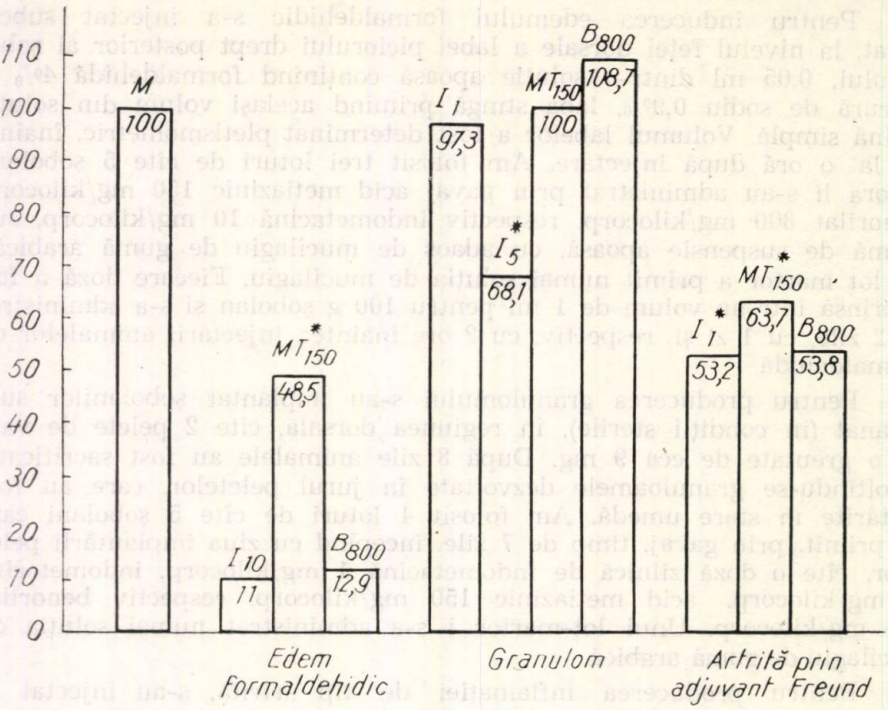


Fig. 3 — Reprezentarea grafică a valorii edemului formaldehidic, granulomului la peletele de vată şi inflamaţiei artritice (prin adjuvant Freund), la animalele tratate cu acid metiazinic (MT), benorilat (B) şi indometacină (I) comparativ cu animalele netratate (lotul-martor, M = 100). Cifra din dreapta iniţialei medicamentului reprezintă numărul de mg/kilocorp/zi ; cu asterisc (*) sînt notate rezultatele semnificative statistic ($p < 0,05$).

Tabelul I

Modificarea inflamaţiei formaldehidice prin acid metiazinic, benorilat şi indometacină

	Doza/ kilocorp	Volumul mediu al labei (1 cc = 100)		Diferenţe (media, eroarea standard şi semnificaţia)	Creşterea procentuală a volumului labei după formaldehidă
		Înainte de formaldehidă	După formaldehidă		
Martor		25,4	40,4	15 (±2,54) $0,001 < p < 0,005$	59
Indometacină	10 mg	24,8	26,4	1,6 (± 0,82) $0,1 < p < 0,02$	6,5
Acid metiazinic	150 mg	29,4	37,8	8,4 (± 1,3) $0,001 < p < 0,005$	28,6
Benorilat	800 mg	31,6	34,0	2,4 (± 0,7) $p = 0,025$	7,6

Şobolanii cărora li s-au implantat pelete de vată au dezvoltat un granulom cu greutate medie de 78,7 mg. Indometacina în doză de 5 mg/kilocorp a determinat producerea unui granulom cu o greutate medie de 53,6 mg, adică cu 31,9% mai mică. Indometacina, în doză de

1 mg/kilocorp/zi, acidul metiazinic în doză de 150 mg/kilocorp/zi şi benorilatul în doză de 800 mg/kilocorp/zi nu au influenţat practic formarea granulomului (tabelul II, fig. 3).

Tabelul II

Modificarea formării granulomului la pelete de vată prin acid metiazinic, benorilat şi indometacină

	Doza/ kilocorp	Greutatea granulomului (mg), valoarea medie şi eroarea standard	Modificarea procentuală faţă de martor	Semnificaţia diferenţei faţă de martor
Martor		78,7(± 5,7)	100	—
Indometacină	1 mg	76,6(± 6,8)	97,3	0>0,05
	5 mg	53,6(± 3,7)	68,1	p = 0,01
Acid metiazinic	150 mg	78,7	100	
Benorilat	800 mg	85,6	108,7	

Adjuvantul Freund, injectat în regiunea subplantară, a provocat, după 7 zile, o creştere a volumului labei de şobolan cu 78,5%. Sub influenţa indometacinei, 1 mg/kilocorp/zi, creşterea de volum a fost de 41,8%. Sub tratament cu acid metiazinic, volumul labei inflamate a crescut cu 50%, iar cu benorilat cu 42,2% (tabelul III, fig. 3).

Tabelul III

Modificarea inflamaţiei artritice provocată prin adjuvant Freund de către acidul metiazinic, benorilat şi indometacină

	Doza/ kilocorp	Volumul mediu al labei (1 cc = 100)		Diferenţe (media, eroarea standard şi semnificaţia)	Creşterea procentuală a volumului labei după adjuvantul Freund
		Înainte de adjuvantul Freund	După adjuvantul Freund		
Martor		32,1	57,3	25,2(± 2,13) p<0,001	78,5
Indometacină	1 mg	34,6	49,1	14,5(± 1,4) p<0,001	41,8
Acid metiazinic	150 mg	35	52,5	17,5(± 3,2) 0,001<p<0,005	50
Benorilat	800 mg	31,5	44,8	13,3(± 3,3) (p = 0,01)	42,2

Mucoasa gastrică, examinată după sacrificarea animalelor, a prezentat un total de 20 de leziuni ulceroase, însoţite de sufuziuni hemoragice, la cei 8 şobolani trataţi cu indometacină. În cazul acidului metiazinic şi al benorilatului, aspectul mucoasei nu a prezentat deosebiri faţă de aspectul observat la martori.

DISCUȚII

Cercetarea experimentală a activității antiinflamatorii a acidului metiazinic și a benorilatului, în comparație cu indometacina, s-a făcut folosind 3 modele de inflamație, diferite ca semnificație patogenică și anume : inflamația formaldehidică, care este predominant de tip exsudativ, fiind provocată de o substanță iritantă nespecifică, granulomul prin pelete de vată care este o inflamație de tip proliferativ, organizată în jurul unui corp străin, și artrita prin adjuvant Freund, inflamație cu componentă imunologică importantă, modelînd anumite afecțiuni reumatice din patologia umană, de felul poliartritei reumatoide.

Dozele pentru cele trei antiinflamatorii au fost astfel alese, încît să fie aproximativ echivalente din punctul de vedere al folosirii la om, corespunzînd la 5 doze terapeutice zilnice obișnuite. În cazul indometacinei, atunci cînd tratamentul a fost de durată, această doză a trebuit să fie redusă, pentru a se evita efectul letal.

Benorilatul s-a dovedit, în condițiile noastre experimentale, un antiinflamator activ. Eficacitatea a fost deosebit de evidentă în cazul edemului formaldehidic, unde efectul dozei de 800 mg/kilocorp/zi a fost similar cu acela al indometacinei 10 mg/kilocorp/zi, ambele medicamente reducîndu-l cu aproape 90%. Acest rezultat este remarcabil, avînd în vedere faptul că indometacina a fost administrată într-o doză apropiată de DL_{50} în acut (care este de 12 mg/kilocorp) (13), pe cînd toxicitatea benorilatului este mult mai mică (DL_{50} egal sau mai mare de 8 g/kilocorp) (6).

Pe acest model experimental, acidul metiazinic s-a arătat mai puțin activ, diminuînd la jumătate inflamația formaldehidică.

Eficacitatea benorilatului a fost similară cu aceea a indometacinei 1 mg/kilocorp/zi și în cazul artritei prin adjuvant Freund, acidul metiazinic fiind ceva mai puțin activ.

De remarcat că atît doza de acid metiazinic, cît și cea de benorilat folosite nu au modificat practic aspectul mucoasei gastrice, pe cînd indometacina a provocat ulcerații.

Atît acidul metiazinic, cît și benorilatul s-au dovedit ineficace — în condițiile noastre experimentale — față de inflamația de tip proliferativ, fiind inferioare indometacinei în doză de 5 mg/kilocorp/zi, dar avînd o acțiune similară indometacinei în doză de 1 mg/kilocorp/zi.

Rezultatele prezentate confirmă și extind cercetările experimentale de pînă acum privind eficacitatea acidului metiazinic și a benorilatului, noi antiinflamatorii nesteroidiene introduse în terapeutică în ultimii ani.

CONCLUZII

În condițilie noastre experimentale, benorilatul și acidul metiazinic s-au dovedit antiinflamatorii eficace, atît față de inflamația formalinică a labei de șobolan, cît și față de inflamația artritică, provocată la acest animal prin adjuvant Freund.

Formarea granulomului la peletele de vată nu a fost influențată.

BIBLIOGRAFIE

1. CREFF A. F, BANU M. — Utilisation de l'action anti-inflammatoire de l'acide métiazinique en pratique sportive, *Clinique (Paris)*, 1970, 664.
2. DANHOF J. E., KAILEY J. D., GUINN E. C. — Benorylate and gastrointestinal blood loss, *Curr. ther. Res.*, 1972, 1 419, 583—589.

3. JULOU L., GUYONNET J. C., DUCROT R., BARDONE M. C., DETAIILE J. Y., LAFFARQUE B. — Propriètés pharmacologiques générales de l'acide métiazinique (16 091 R.P.), *Arzneimittel Forsch.*, 1969, 19, 1 198—1 206.
4. JULOU L., DUCROT R., FOURNEL J., GANTER P., POPULAIRE P., DUREL J., MYON J., PASCAL S., PASQUET J. — Étude toxicologique de l'acide métiazinique (16 091 R.P.), *Arzneimittel-Forsch.*, 1969, 19, 1 207—1 214.
5. LAPRAZ J. — Un nouvel anti-inflammatoire en pratique courente, Cahiers de rééducation et réadaptation fonctionnelle, 1970, 1, 33—35.
6. ROSNER I., MALHIE P., MOTTOT G. — Pharmacologie du 4-(acetamido)phenil, 2-acetoxybenzoate (WIN-11450), *Thérapie*, 1968, *23*, 3, 525—534.
7. SMITH G. MILTON — Ghid simplificat de statistică, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1971, p. 119 ; 124.
8. TABAU R. L. — Utilisation de l'acide métiazinique en rhumatologie (200 observations), *Inform. Thérap.*, 1970, VIII, 2.
9. TURNER R. A. — Screening Methods in Pharmacology, Academic Press, New York-Londra, 1965, 152—163.
10. VIALATET C., GAILLON R. — Essais comparatifs du benzoate d'acetoxy-2-acetaminophenil-4 (WIN 11450), de l'aspirine et du placebo en stomatologie, *Thérapie*, 1968, *23*, 3, 535—540.
11 VIGNON G., BOISSEL J. P., CIBERT M. — Essai comparatif en double aveugle du 16 091 R.P. et de l'indométacine dans les polyarthrites chroniques, Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires, 1969, 12, 715—723.
12. VINEL — Essai clinique d'un nouvel anti-inflammatoire : résultats pour 75 cas traités, *Gaz, méd. Fr.*, 1970, 7.
13. * * * — Merck, Sharp & Dohme, Indomethacin — Information Brochure.

Articol intrat în redacţie la 18.II.1974

Indicele de clasificare : 615.752.34

SUMMARY

V. Stroescu, Al. Granici — EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS ON METHIAZINE ACID AND BENORYLATE, NEW ANTIINFLAMMATORY NONSTEROID PRODUCTS

Certain aspect of the action of two new non-steroid antiinflammatory products : methiazine acid and benorylate, were studied în rats in comparison with the action of indometacin.

Both products proved efficient against formalin inflammation of the paws and against arthritic inflammation produced by Freund's adjuvant, but had no effect upon the formation of granulomas induced by cottonwool pellets.

РЕЗЮМЕ

В. Строеску, А. Гранич — ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТИАЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ И БЕНОРИЛАТА — НОВЫХ Н СТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПОЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Авторы на крысах подвергли сравнительным — имея в виду индометацин — исследованиям некоторые аспекты действия 2 новых нестероидных противовоспалительных препаратов: метиазиновой кислоты и бенорилата.

Оба препарата оказались действенными в отношении формалинового воспаления искусственно вызванного на лапе крысы и в отношении артритического воспаления, обусловленного адъювантом Фрейнда — и не оказывающими никакого влияния на образование гранулемы при введении ватного раздражителя.

NECROLOG

Conferențiarul dr. farmacist Lviiu-Cornel Avram

La 9 mai 1976 s-a stins prematur din viață, după o grea suferință, conferențiarul dr. Liviu Avram.

Născut la 25 februarie 1928 în comuna Poplaca, Județul Sibiu, a urmat școala primară în comuna natală și liceul militar „D. A. Sturza" din Craiova, fiind șeful promoției 1947.

După ce timp de un an a frecventat cursurile Facultății de filologie, a urmat Facultatea de farmacie din București, pe care a absolvit-o în 1952, fiind de asemenea șef de promoție. Repartizat în învățământul superior farmaceutic prin Hotărîrea Comisiei guvernamentale și-a început cariera didactică în calitate de preparator la Disciplina de chimie fizică. Promovat asistent în anul 1954 a funcționat la disciplinele de farmacodinamie, tehnică farmaceutică și chimie analitică. În anul 1962 a fost numit șef de lucrări la Disciplina de chimie farmaceutică și apoi promovat conferențiar prin concurs la aceeași disciplină (1974).

În anul 1972 și-a susținut teza de doctorat.

Paralel cu activitatea didactică, în perioada anilor 1961—1966 a îndeplinit și funcția de director adjunct al Oficiului farmaceutic regional, București.

În calitate de cadru didactic a desfășurat o activitate neîntreruptă timp de 24 de ani, asigurînd temeinica pregătire profesională și cetățenească a unui număr mare de promoții de farmaciști. Cunoștințele sale multilaterale, în domeniul științelor farmaceutice, îmbinate cu un talent didactic deosebit, i-au permis să țină prelegeri de un înalt nivel științific, clare și sistematizate, unanim apreciate de studenți.

Atît în cadrul facultății, cît și cu ocazia diferitelor concursuri, din ale căror comisii de examinare a făcut parte, s-a remarcat prin exigența, corectitudinea și ținuta sa academică.

Conferențiarul dr. L. Avram a avut o contribuție deosebită la buna pregătire profesională a studenților prin conducerea a peste 50 de lucrări de diplomă, la disciplinele de farmacodinamie și chimie farmaceutică, precum și prin îndrumarea cercurilor științifice studențești.

În cei cinci ani, cît a funcționat ca director adjunct al Oficiului farmaceutic regional București, a contribuit la extinderea rețelei farmaceutice prin înființarea de noi unități și prin buna lor organizare. Deosebit de meritorie este contribuția sa la înființarea și organizarea Laboratorului regional de control al medicamentelor.

Paralel cu activitatea didactică și farmaceutică, conf. dr. Liviu Avram a desfășurat și o intensă activitate de cercetare științifică. Atît singur, cît și în colaborare, a publicat și comunicat valoroase lucrări, în special în domeniul chimiei farmaceutice și al farmacodinamiei, izvorîte din necesitatea de rezolvare a îmbunătățirii calității medicamentelor și de mărire a numărului de substanțe dotate cu diverse acțiuni farmacodinamice. De asemenea a publicat în colaborare un „Caiet de lucrări practice de chimie farmaceutică".

Teza sa de doctorat : „Derivați 2-stiril-4(3H)-chinazolonici cu acțiune farmacodinamică" a fost deosebit de apreciată.

Activitatea sa social-obștească, începută încă din timpul studiilor universitare și continuată în tot cursul vieții, s-a desfășurat în cadrul U.T.C.-ului, al Comitetului sindical de secție, al Comitetului sindical I.M.F. și al Biroului Organizației de Bază al Facultății de farmacie, deținînd diferite funcții de răspundere. În ultimii ani a fost membru al Consiliului profesoral al Facultății de farmacie și al Senatului Institutului de medicină și farmacie, București.

Pentru neobosita și valoroasa muncă depusă a fost distins cu insigna „Evidențiat în munca sanitară" (1957) și cu medaliile „A 50-a aniversare a P.C.R." (1971) și „25 ani de la proclamarea Republicii" (1972).

În afara calităților sale profesionale, conf. dr. L. Avram, a fost dotat cu o serie de calități morale deosebite: cinstit, conștiincios, sincer, gata oricînd să ajute pe colegii săi și pe studenți. Avea de asemenea o conduită ireproșabilă în familie și în societate.

Prin dispariția sa învățămîntul farmaceutic din țara noastră a pierdut pe una dintre cele mai remarcabile personalități.

Conferențiarul dr. Liviu Avram va rămîne un exemplu pentru tinerele generații de farmaciști.

Prof. dr. doc. **V. Zotta**

Șef de lucrări
dr. **Jana Hociung**

DIN ACTIVITATEA U.S.S.M.

Filiala Braşov

Şedinţe de comunicări ale secţiei de farmacie

Şedinţa din 20.X.1976

1. Farm. *Eugenia Jilăveanu* — Produse meliefere în profilaxia şi tratamentul unor boli.
2. Farm. *Gh. Grovu* — Importanţa ergonomiei în practica farmaceutică.

Şedinţa din 1.XII.1976

1. Farm. *Mioara Costea* — Interacţiunea medicamentelor.
2. Farm. *Gh. Grovu* — Actualităţi în dermo-farmacie — prezentate la Simpozionul de farmacie, Iaşi, 1976.

Şedinţa din 22.XII.1976

1. Farm. *Cornelia Dumitrescu* — Medicamente progestative.
2. Farm. *Lucia Buzdugan* — Studiu comparativ al capitolului soluţii între farmacopeele VIII şi IX.

ANUNŢ

Societatea de farmacie din Republica Democrată Germană ne informează că în anii 1977 şi 1978 vor avea loc manifestări ştiinţifice.

Anul 1977

1. Simpozion privind problema pregătirii şi perfecţionării cadrelor farmaceutice în ţările socialiste. Octombrie la Halle.
2. Controlul medicamentelor şi standardizare. 17—21.X. la Binz/Rügen.
3. Organizare şi economie în asistenţa cu medicamente. 9—11.X. la Ostseebad Kühlungsborn.

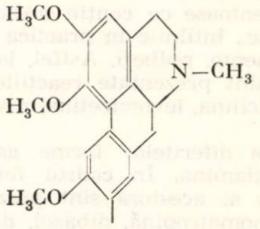
Anul 1978

1. Congresul Societăţii de farmacie cu tema : Progrese în domeniul ştiinţelor farmaceutice. 22—25.X. la Berlin.
2. Sinteza medicamentelor şi cercetări în domeniul plantelor medicinale. Data nu este fixată.
3 Controlul medicamentelor şi standardizare. Octombrie/noiembrie la Warenmüde.

Prof. dr. doc. **P. Ionescu-Stoian**
Preşedintele Societăţii de farmacie
din R. S. România

GLAUCIN — UN NOU PREPARAT ANTITUSIV, **Aleshinskaya E. E.**, Him. farm. jur., 1976, X, 1, 144—147

Căutarea de noi medicamente antitusive este o problemă de actualitate a farmacologiei. În acest sens a fost studiat alcaloidul glaucin care are următoarea structură chimică :



S-a stabilit că alcaloidul glaucín sub formă de clorhidrat prezintă o puternică acţiune antitusivă. Studiindu-se pe animale activitatea antitusivă a glaucinului s-a constatat că aceasta este superioară codeinei. În experimentări pe pisici ED_{50} pentru glaucin este 0,72 (0,58—0,87) mg/kg, iar pentru codeină 1,2 (0,94—1,53) mg/kg, DL_{50} pentru şoareci la administrare i.v. este 54 (46,1—63,1) mg/kg în cazul glaucinei şi 52 (42—64) mg/kg în cazul codeinei. Indicele terapeutic este pentru glaucin 75, iar pentru codeină 43,3.

În urma rezultatelor obţinute în laborator s-a trecut la experimentarea preparatului în mai multe clinici din Moscova, folosindu-se un număr de 700 bolnavi. Rezultatele clinice obţinute au demonstrat înalta eficacitate a glaucinei în tratarea bronşitei acute şi cronice, inflamaţiilor catarale ale căilor respiratorii superioare, pneumonii acute şi cronice de diferite etiologii, abcese uşoare, pleurezii exsudative, astm bronşic, pneumoscleroză fibronodulară posttuberculoasă şi postpneumonică, azbestoză, silicoză, antracoscleroză, tuberculoză şi alte afecţiuni.

Ca intensitate şi durată, efectul antitusiv al glaucinei este mai mare decît cel al codeinei. Glaucina nu influenţează respiraţia, nu produce efecte secundare la nivelul tractului gastrointestinal şi de asemenea nu s-a observat dependenţă. Preparatul prezintă însuşiri hipotensive, foarte slabe şi de scurtă durată, fără a influenţa vizibil asupra presiunii arteriale normale sau scăzute. La 10—15 minute după administrarea glaucinei pot apărea ameţeli uşoare.

Ministerul Sănătăţii al U.R.S.S. a autorizat utilizarea glaucinei în practica medicală ca medicament antitusiv.

Preparatul se prezintă sub formă de tablete de 50 mg. Se administrează *per os* după mese începîndu-se cu doze de 75—100 mg pe zi pînă la 150—200 mg pe zi. Tratamentul poate dura 2—3 zile pînă la trei săptămîni.

Gh. Dănilă

RECENZIE

MANUAL DE ANALIZĂ CHIMICĂ A MEDICAMENTELOR

(sub redacția candidatului în științe farmaceutice **M. I. Kuleschova**)

Ed. Medițina, Moscova, 1974, 247 pag.

În lucrare sînt prezentate peste 200 de metode de analiză a diferitelor forme medicamentoase care se prescriu curent în practica medicală, un loc important ocupîndu-l prescripțiile de uz pediatric și oftalmologic.

În prima parte a cărții sînt prezentate generalități asupra metodelor cantitative de analiză : fotocolorimetria, nefelometria, refractometria. Se trece apoi la descrierea metodelor de analiză a formelor medicamentoase ce conțin antibiotice, vitamine, alcaloizi, barbiturice, sulfamide, aminoacizi etc., întîlnite în practica medicală prescrise sub diferite forme galenice : soluții, unguente, pulberi. Astfel, la capitolul „Forme medicamentoase ce conțin antibiotice" sînt prezentate reacțiile calitative și cantitative pentru unele antibiotice : benzilpenicilina, levomicetina, nistatina, streptomicina, eritromicina.

Din grupul vitaminelor ce intră în compoziția diferitelor forme galenice enumerăm : acidul ascorbic, piridoxina, riboflavina, tiamina. În cadrul formelor farmaceutice ce conțin alcaloizi și analogi de sinteză ai acestora sînt prezentate determinările calitative și cantitative pentru atropină, homatropină, dibazol, dicaină, codeină, cafeină, cocaină, papaverină, pilocarpină, fizostigmină, promedol, scopolamină, tropacin, chinină, eufilină, efedrină.

Formele medicamentoase care cuprind dimedrol, derivați barbiturici difenin sînt tratate într-un capitol separat. În continuare sînt prezentate formele farmaceutice ce conțin anestezină, novocaină, sulfamide, derivați ai 5-nitrofurfuralului (furacilin, furazolidona), acid aminocapronic, acid glutamic, metionină, etacridin.

Prescripțiile medicale care conțin săruri de sodiu, potasiu și calciu, acid boric și sulfat de zinc sînt tratate separat.

Sub forma unui tabel care în lucrare ocupă mai multe pagini, sînt prezentate principalele substanțe medicamentoase care în farmacie sînt păstrate sub formă de soluții, indicîndu-se în dreptul fiecăreia densitatea, reacțiile de identificare cele mai caracteristice și timpul cît pot fi păstrate fără a se altera. Dintre aceste soluții enumerăm pe cele de amidopirină 5%, bromură de amoniu 20%, clorură de amoniu 20%, luminal sodic 10%, hexametilentetramină 10, 20 și 40%, bromură de potasiu 20%, clorură de calciu 20 și 50%, acid ascorbic 5%, acid boric 2, 3, 4%, codeină 1 și 10%, furcilin 0,02%, cloral hidrat 10 și 20% etc.

La sfîrșitul fiecărui capitol sînt prezentate titlurile bibliografice care au fost consultate pentru întocmirea lucrării, unele dintre ele fiind de dată foarte recentă.

Gh. Dănilă

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

В. Зотта, Маргарета Попеску, А. Миссир, Жана Соаре, Виктория Кэпитанеску, Виорика Предеску, Елена Дику, Мария Някшу — *Исследование ряда пиперазина. Новые этиловые производные* N *фенил-пиперазина* 129

Г. Нуцэ, Ст. Тэмэшдан, Мария Шейкару — *Хроматографический и электрофоретический анализ 4-содовой и 2-содовой аденозинтрифосфатазы* 137

Виорика Ходишан, М. Тамаш—*Станция располагающая Sarothamnus scoparius (L) в местности „Черный лес", уезда Бихор* 143

А. Аириней, Н. Оицэ — *Реакция окисления и тиоалкилирования фенотиазина. Сообщение II. Исследование спектра окисления фенотиазина со смесью: концентрированная серная кислота диэтилсульфоксид* 149

Петра Бан, Лучия Левенте, Стефания Муту — *Несовместимость антибиотиков с растворами для впрыскиваний, вводимыми в форме перфузий. Сообщение I* 155

Д. Мончу, М. Ботяну — *Исследование стабильности впрыскиваемых растворов 2,5% и 5% растворов хлоргидрата тиамина (румынские патентованные препараты)* 159

Аура Чикоти, Ирина Букуреску — *К вопросу механизма антиспастического действия действующих начал, содержащихся в видах рода Pelasites* 175

В. Строеску, А. Гранич — *Экспериментальные исследования метиазиновой кислоты и бенорилата — новых нестероидовых противовоспалительных препаратов* 181

Из деятельности Объединения обществ медицинских наук

Рецензии

Некролог

1977 NOV 8

SUMAR

Pag.

V. Zotta, Margareta Popescu, Al. Missir, Jeana Soare, Victoria Căpitănescu, Viorica Predescu, Elena Dicu, Maria Neacşu — *Cercetări în seria piperazinei. Noi derivaţi acilaţi ai N-fenil-piperazinei* 129

Gh. Nuţă, Şt. Tămăşdan, Maria Şeicaru — *Analiza cromatografică şi electroforetică a adenozintrifosfatului tetrasodic şi disodic* 137

Viorica Hodişan, M. Tămaş — *Staţiunea cu Sarothamnus scoparius (L.) Wimm. de la Pădurea Neagră (jud. Bihor)* 143

A. Airinei, N. Oiţă — *Reacţii de oxidare şi tioalchilare a fenotiazinei. II. Studiul spectral al oxidării fenotiazinei cu amestecul acid sulfuric concentrat-dimetilsulfoxid* 149

Petra Ban, Lucia Levente, Ştefania Mutu — *Incompatibilităţile antibioticelor cu soluţii injectabile, administrate în soluţii perfuzabile. Nota I* . . . 155

D. Monciu, M. Boteanu — *Studiul stabilităţii soluţiilor injectabile de clorhidrat de tiamină 2,5 şi 5% (specialităţi farmaceutice româneşti)* 159

Aura Cicotti, Irina Bucurescu — *Asupra mecanismului acţiunii antispastice a principiilor din speciile genului Petasites* 175

V. Stroescu, Al. Granici — *Cercetări experimentale privind acidul metiazinic şi benorilatul, noi antiinflamatorii nesteroidiene* 181

Din activitatea U.S.S.M.

Referate

Recenzii

Necrolog

„Taxele poştale plătite conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/8636/1976"

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informaţia c. 7293

42 414

Lei 3

E 2159

66

REFERÁLVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : farm. VASILICA ANTONESCU
conf. ȘT. TĂMĂȘDAN

MEMBRI:

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERECHET, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEIANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

4

OCTOMBRIE — DECEMBRIE 1977

CONTENTS

Page

Original Works. Experimental Investigations

I. Grecu, Tuyen Quang — *The Anion Complexes of Te (IV) in Drug Analysis and Control (III). Hexachlorotellurate (IV) in the Analysis and Control of Some Alkaloids* 193

Șt. Tămășdan, Gh. Nuță, Denisa Mihele — *The Immediate Influence of Corticosteroid Hormones on Nucleic Acids, Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+} and Adenosintriphosphatase in the Guinea Pig Liver* 201

V. Zotta, Ana Berechet-Păun, Ileana Chiriță, Al. Missir, Maria Neacșu — *Investigations on the 4-Quinazolone Series. Note II. N-Substituted Amides of 2-Methyl-4-Quinazolone-3-(il)-acetic Acid* 207

R. Vasiliev, Ștefania Enache, T. Constantinescu — *Contributions to the Applications of Thin Layer Chromatography of Phenothiazine Derivatives. II. Chromatography Combined with Redox Microreactions and Spectral Analysis in UV Light* 211

Elena Cristea, Lucia Murgu, Aurelia Cristea, Gh. Zuchi — *Pharmacodynamic Investigations of Some Alpha-Aminoalkylphosphoric Esters and Arylazophosphoric Acids IX* . . 221

Laurenția Petroniu, Corina Popa, Gh. Morait — *Contributions to the Quantitative Determination of Romergan. Nota I* 229

V. Bota, I. Màthé — *Separation of Oxytocin from a Pharmaceutical Retrohypophyseal Product by Gel-Filtration* 237

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, M. Macovschi — *Phsicochemical Study of Some Psychotropic Drugs. I. Investigation of the Romanian product Diazepam* 241

L. Tuka, M. Tămaș — *Determination of Flavonoids in Alchemilla mollis (Buser) Rothm. and Alchemilla vulgaris L. (Lady's mantle)* 247

Alphabetical Index of Subjects „Farmacia" 1977

Alphabetical Index of Authors „Farmacia" 1977

Reviews

Reports

From the Activity of the USSM

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8. — Telefon 13.89.73.

VOLUMUL XXV OCTOMBRIE 4 DECEMBRIE 1977

1978 FEB 20

Lucrări originale, cercetări experimentale

Complecși anionici ai Te (IV) în analiza și controlul medicamentelor (III)
Hexaclorotelurații (IV) în analiza și controlul unor alcaloizi

I. Grecu, Quang Tuyen

Facultatea de farmacie, I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT

S-au sintetizat, analizat și descris hexaclorotelurații (IV) a 12 alcaloizi, substanțe microcristaline de tipul $(Alc)_n$ $[TeCl_6]$, unde $n = 1,2$. S-a determinat limita de recunoaștere, s-a calculat limita de diluție și s-au instituit noi metode gravimetrice și spectrofotometrice de determinare a cinconinei, chininei, chinidinei, papaverinei, stricninei și brucinei.

Tellurium
Alcaloizi
Controlul medicamentelor și narcoticelor

Halogeno- și pseudohalogeno — complecșii unor ioni ai metalelor tranziționale cu configurație electronică d^3 la d^{10} cît și cei ai Bi (III), Tl (III) și B (III) formează cu alcaloizii, baze organice medicamentoase și săruri cuaternare de amoniu, compuși greu solubili în apă, solubili în solvenți organici, proprietate care explică larga lor utilizare în practica analitică.

Telurul (IV) formează complecși anionici de tipul TeX_6^{2-}, unde X = Cl^-, Br^-, I^-, puțin studiați. Astfel, Adams și colab. (1, 2) au sintetizat și studiat proprietățile spectrale ale unor hexahalogenotelurați (IV) ai metalelor alcaline și a unor amine, iar Serebrennikova și colab. (3, 4, 5, 6, 7) comportarea termică a hexahalogenoteluraților metalelor alcaline.

Continuînd cercetările noastre privitoare la extinderea utilizării unor complecși anionici în analiza și controlul medicamentelor, în lucrarea de față sînt prezentați noi compuși ai acidului hexacloroteluric (IV) cu alcaloizi și aplicațiile lor analitice.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

SINTEZĂ ŞI ANALIZĂ

1. *Acidul hexacloroteluric (IV), $H_2[TeCl_6]$:* A fost preparat după indicaţiile lui Montgomery (8).

2. *Hexaclorotelurații (IV) de alcaloizi.* 0,5—1 g alcaloid, sub formă de sare, se dizolvă în 15—25 ml HCl 1 : 1 şi se adaugă, sub agitare, în cantităţi mici, 20 ml soluţie acid hexacloroteluric (IV). Precipitatul format se lasă în repaus pentru sedimentare, apoi se filtrează printr-un creuzet G_4, se spală de mai multe ori cu HCl 1,5 : 1 cu cîţiva ml eter şi se usucă în exicator.

Analiza hexacloroteluraților (IV) s-a făcut determinînd telurul gravimetric prin reducere cu SO_2 şi hidrazină în mediu de HCl 15% (9), ionul clorură argentimetric prin metoda Volhard (după dizolvare în acid tartric 15%) (10), iar azotul prin micrometoda Pregl. Rezultatele obţinute, raportul de combinare, culoarea şi p.t. sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul 1

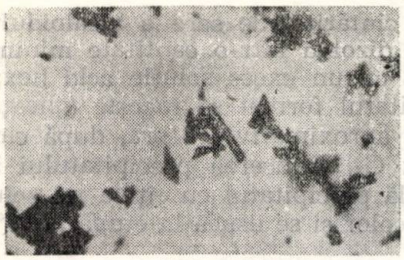
Nr. crt.	Hexaclorotelurați (IV)	(Alc.$_n$ [$TeCl_6$]$_n$ =	culoare	p.t. (cu descompunere) °C	Analiza chimică					
					Te%		Clor %		Azot %	
					Calculat	Găsit	Calculat	Găsit	Calculat	Găsit
1	Cinconină	1	slab galben-verzui	118	20,10	19,25	33,51	33,86	4,41	5,15
2	Chinină	1	—„—	107	19,19	19,28	31,99	32,20	4,22	4,75
3	Chinidină	1	—„—	205	19,19	18,76	31,99	31,45	4,22	4,69
4	Papaverină	2	—„—	163	12,53	11,83	20,87	21,10	2,74	2,59
5	Codeină	2	—„—	127	13,58	14,26	22,65	23,00	2,98	3,02
6	Dionină	2	—„—	108	13,19	13,05	22,00	22,30	3,00	2,88
7	Stricnină	2	—„—	124	12,65	12,59	21,08	21,56	5,54	4,48
8	Brucină	2	—„—	150	11,30	11,78	18,84	19,25	5,10	4,12
9	Cafeină	2	—„—	125	17,51	17,00	29,19	30,05	15,4	16,2
10	Teobromină	2	—„—	183	18,20	17,65	30,35	29,76	15,98	16,25
11	Teofilină	2	—„—	156	18,20	17,55	30,35	30,80	15,98	16,10
12	Efedrină	2	—„—	105	19,03	18,87	31,71	32,05	4,17	3,92

Alc. = Alcaloid

Proprietăţi: Hexaclorotelurații (IV) alcaloizilor studiaţi sînt substanţe microcristaline a căror forme cristalografice vor putea fi utilizate ca teste cristaloscopice de diferenţiere şi identificare. În fig. 1 pot fi urmărite formele cristaline a unor hexaclorotelurați (IV) de alcaloizi. Sînt slab coloraţi în galben-verzui, cu p.t. inferioare alcaloizilor respectivi. În DMF sînt uşor solubili, insolubili sau foarte puţin solubili în eter, cloroform, acetonă, dioxan, ciclohexan, n-hexan, benzen ; hidroxizii alcalini şi apa îi descompun.

APLICAŢII ANALITICE

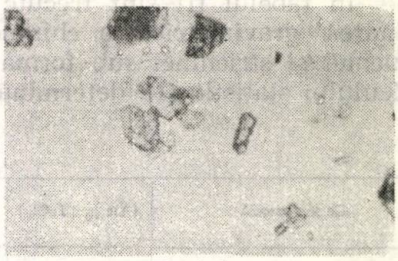
Unii din hexaclorotelurații (IV) sintetizaţi pot fi utilizaţi la identificarea microchimică sau determinarea cantitativă a alcaloizilor respectivi. În acest scop s-au determinat limite de recunoaştere (P), în μg/pic. în HCl 1 : 1 şi s-a calculat limita de diluţie (D), cu ajutorul relaţiei $D = P/v \cdot 10^6 \left(\frac{1}{\frac{10^6}{P}}\right)$ (11). Rezultatele obţinute sînt date în tabelul II.



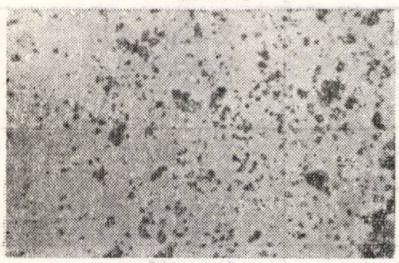
Teobromină

Brucină

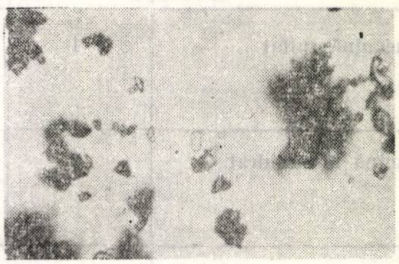
Codeină



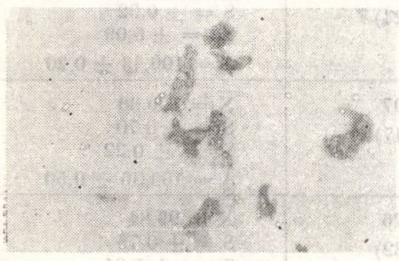
Dionină



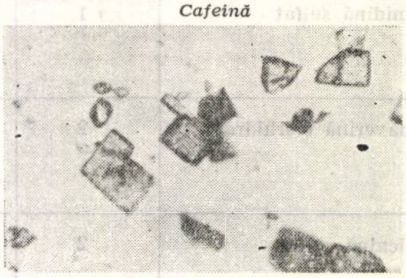
Stricnină



Cafeină



Cinconină



Chinidină

Tabelul II

Hexaclorotelurați (IV)	Limita de recunoaștere în µg/pic.	Limita de diluție (D)
Cinconină	189,5	$3,97.10^{-3}$
Chinină	83,35	$1,66.10^{-3}$
Chinidină	164,5	$3,29.10^{-3}$
Papaverină	53,2	$1,06.10^{-3}$
Stricnină	98,0	$1,96.10^{-3}$
Brucină	216,4	$4,32.10^{-3}$

Hexaclorotelurații (IV) de chinină, chinidină, cinconină, papaverină, brucină și stricnină pot fi utilizați la determinarea gravimetrică a alcaloizilor respectivi.

Modul de lucru: Cantităţi exact cîntărite de sare a alcaloidului respectiv cuprinse între 0,02—0,16 g se dizolvă într-o cantitate minimă de HCl 1 : 1 şi se tratează, sub agitare, cu un exces soluţie acid hexacloroteluric (IV) (aprox. 10 ml); precipitatul format se răceşte (gheaţă) şi se lasă în repaus pentru sedimentare aproximativ 1/2 oră, după care se filtrează cantitativ printr-un creuzet G_4. Aducerea precipitatului în creuzet se face cu filtratul; apoi se spală precipitatul cu cîţiva ml soluţie HCl 1,5 : 1 pînă ce filtratul devine incolor şi se usucă la etuvă la 50°C pînă la greutate constantă.

În tabelul III sînt trecute rezultatele analitice obţinute la determinarea gravimetrică a chininei, chinidinei, cinconinei, papaverinei, brucinei şi stricninei sub formă de hexaclorotelurăţi (IV) şi rezultatele calculului statistic (12 determinări, $\alpha = 95\%$, $t\,\alpha = 2{,}26$).

Tabelul III

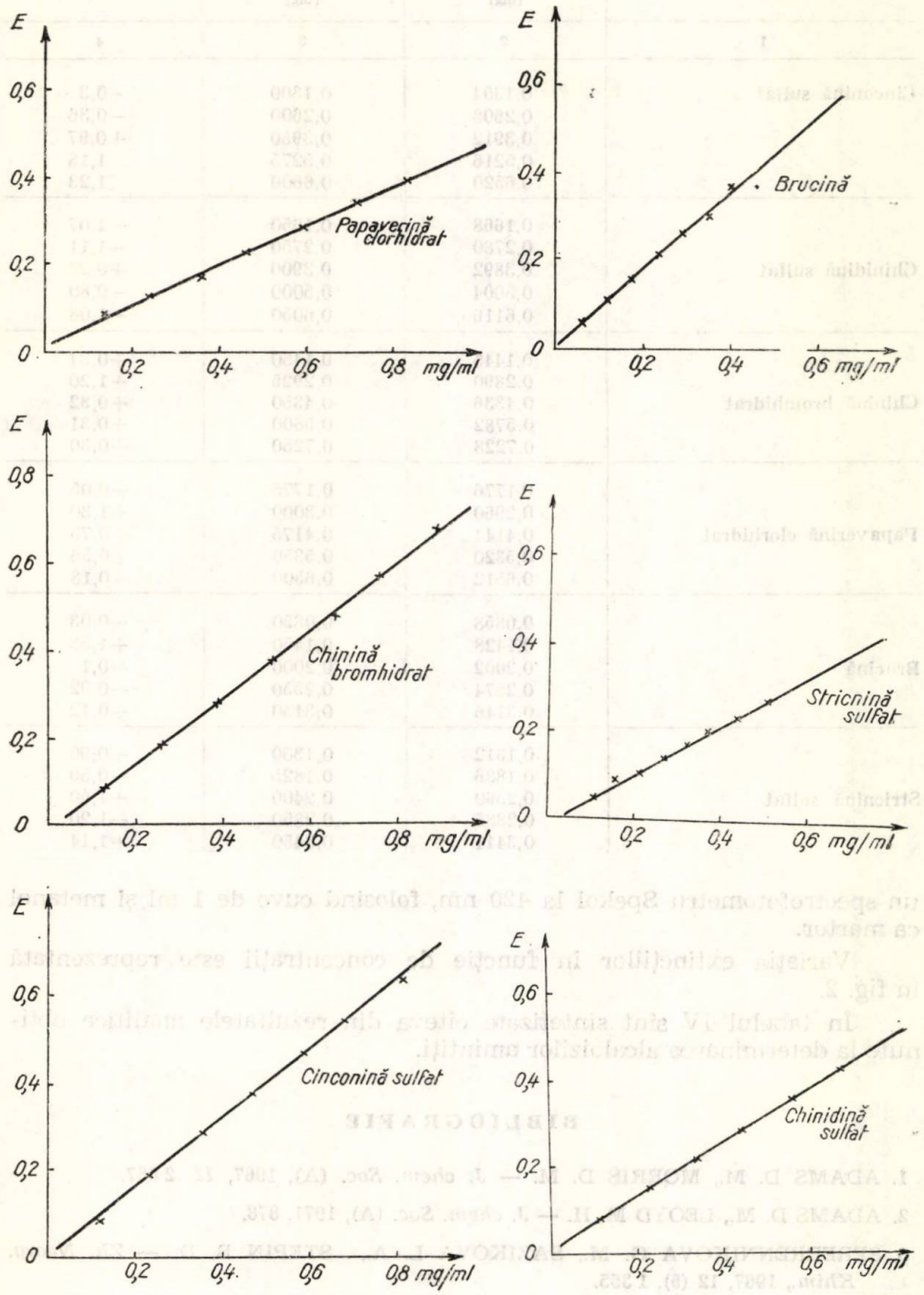
Ce se dozează	$(Alc.)_n\,[TeCl_6]$	Factor de transformare (10 g f)	Rezultatul calculului statistic matematic
1	2	3	4
Cinconină sulfat	1	0,46382 ($\overline{1}$,66633)	$\overline{X} = 100{,}25$ $S = \pm 0{,}64$ $S_{\overline{X}} = \pm 0{,}20$ $A = 100{,}25 \pm 0{,}45$
Chinină bromhidrat	1	0,48788 ($\overline{1}$,68824)	$\overline{X} = 100{,}26$ $S = \pm 0{,}78$ $S_{\overline{X}} = \pm 0{,}25$ $A = 100{,}26 \pm 0{,}57$
Chinidină sulfat	1	0,48788 ($\overline{1}$,68824)	$\overline{X} = 100{,}48$ $S = \pm 0{,}32$ $S_{\overline{X}} = \pm 0{,}09$ $A = 100{,}48 \pm 0{,}20$
Papaverină clorhidrat	2	0,66607 ($\overline{1}$,82347)	$\overline{X} = 100{,}30$ $S = \pm 0{,}70$ $S_{\overline{X}} = \pm 0{,}22$ $A = 100{,}36 \pm 0{,}50$
Stricnină sulfat	2	0,66276 ($\overline{1}$,82132)	$\overline{X} = 99{,}84$ $S = \pm 0{,}76$ $S_{\overline{X}} = \pm 0{,}21$ $A = 99{,}84 \pm 0{,}47$
Brucină	2	0,69850 ($\overline{1}$,84417)	$\overline{X} = 100{,}51$ $S = \pm 0{,}29$ $S_{\overline{X}} = \pm 0{,}09$ $A = 100{,}51 \pm 0{,}20$

Hexaclorotelurăţii (IV) de chinină, chinidină, cinconină, papaverină, stricnină, brucină şi teofilină au fost folosiţi la determinarea fotometrică a alcaloizilor respectivi.

Modul de lucru. Precipitarea hexaclorotelurăţilor (IV) ai alcaloizilor enumeraţi s-a făcut după aceeaşi tehnică, indicată la determinarea lor gravimetrică, utilizînd 0,07—0,16 g sare a alcaloidului.

Precipitatul hexaclorotelurătului (IV) de alcaloid, după spălare, se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, cu metanol.

Curba etalon se trasează cu cantităţi de alcaloid cuprinse între 0,1—0,7 mg. Se măsoară în 10 baloane cotate de 25 ml cantitatea de 1—10 ml din soluţia etalon, se adaugă 10 ml HCl cînd se răceşte şi se completează apoi cu metanol la semn. Citirea extincţiilor s-a făcut cu



Tabelul IV

Sare alcaloid	Cantitate cîntărită (mg)	Cantitate găsită (mg)	Eroare (%)
1	2	3	4
Cinconină sulfat	0,1304	0,1300	−0,3
	0,2608	0,2600	−0,36
	0,3912	0,3950	+0,97
	0,5216	0,5275	1,18
	0,6520	0,6600	1,23
Chinidină sulfat	0,1668	0,1650	−1,07
	0,2780	0,2750	−1,11
	0,3892	0,3900	+0,20
	0,5004	0,5000	−0,80
	0,6116	0,6050	−1,08
Chinină bromhidrat	0,1445	0,1450	+0,34
	0,2890	0,2925	+1,20
	0,4336	0,4350	+0,32
	0,5782	0,5800	+0,31
	0,7228	0,7250	+0,30
Papaverină clorhidrat	0,1776	0,1775	−0,05
	0,2960	0,3000	+1,30
	0,4144	0,4175	+0,75
	0,5320	0,5350	+0,56
	0,6512	0,6500	−0,18
Brucină	0,0858	0,0850	−0,93
	0,1428	0,1450	+1,53
	0,2002	0,2000	−0,1
	0,2574	0,2550	−0,92
	0,3146	0,3150	+0,12
Stricnină sulfat	0,1312	0,1300	−0,90
	0,1836	0,1825	−0,50
	0,2360	0,2400	+1,60
	0,2885	0,2850	−1,20
	0,3411	0,3450	+1,14

un spectrofotometru Spekol la 420 nm, folosind cuve de 1 ml și metanol ca martor.

Variația extincțiilor în funcție de concentrații este reprezentată în fig. 2.

În tabelul IV sînt sintetizate cîteva din rezultatele analitice obținute la determinarea alcaloizilor amintiți.

BIBLIOGRAFIE

1. ADAMS D. M., MORRIS D. M. — *J. chem. Soc.* (A), 1967, *12*, 2 067.
2. ADAMS D. M., LEOYD M. H. — *J. chem. Soc.* (A), 1971, 878.
3. SEREBRENNIKOVA G. M., SAZIKOVA L. A., STEPIN B. D. — *Zh. Neorg. Khim.*, 1967, 12 (5), 1 355.

4. SEREBRENNIKOVA G. M., STEPIN B. D., PLYUSHCHEV V. E. şi colab. — *Zh. Neorg. Khim.*, 1968, 13 (9), 2 565.

5. ALLAKHVERDOV G. R., SEREBRENNIKOVA G. M., STEPIN B. D., PLYUSHCHEV V. E. — *Zh. Neorg. Khim.*, 1968, 13 (12), 3 377.

6. ALLAKHVERDOV G. R., SEREBRENNIKOVA G. M., STEPIN B. D., PLYUSHCHEV V. E. — *Zh. Neorg. Khim.*, 1969, 14 (6), 1 488.

7. ALLAKHVERDOV G. R., SEREBRENNIKOVA G. M., STEPIN B. D. — *Zh. Neorg. Khim.*, 1970, 15 (1), 77.

8. MONTGOMERY H. A. — *J. Anal. Chem.*, 1961, 183, 1, 48.

9. LENHER V., HOMBERGER A. W. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1908, 30, 387.

10. LENHER V. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1900, *22*, 136.

11. RIPAN R., POPPER E., LITEANU C. — Chimie analitică calitativă, 1963.

Articol intrat în redacţie la 28.XII.1976

Indicele de clasificare : 546.24 : 547.94

SUMMARY

I. Grecu, Quang Tuyen — TE (IV) ANION COMPLEXES IN THE ANALYSIS AND CONTROL OF DRUGS (III). HEXACLOROTELURATES (IV) IN THE ANALYSIS AND CONTROL OF CERTAIN ALKALOIDS

The hexaclorotelurates (IV) of 12 alkaloids, microcrystalline substances of the $(Alc)_n [TeCl_6]$ type, where n = 1.2, are synthetized, analyzed and described. Thé limit of recognition was determined, the end dilution calculated and new gravimetric and spectrophotometric methods developed for the determination of cinchonine, quinidine, chinine, papaverin, strychnine and brucin.

РЕЗЮМЕ

И. Греку, Куанг Туиен — АНИОНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТЕ (IV) ПРИ АНАЛИЗЕ И КОНТРОЛЕ МЕДИКАМЕНТОВ (III). ГЕКСАХЛОРТЕЛУРИТЫ (IV) ПРИ АНАЛИЗЕ И КОНТРОЛЕ НЕКОТОРЫХ АЛКАЛОИДОВ

Авторы синтетизировали, анализировали и описали гексахлортелуриты (IV) 12 алкалоидов микрокристаллических препаратов типа $(Alc)_n(TeCl_6)$, где n=1,2. Были установлены пределы определения и были вычислены границы разведения, были также разработаны новые гравниметрические и спектрофотометрические методы количественного определения цинхонина, хинина, хинидина, папаверина, стрихнина и бруцина.

REFERATE

FORMAREA UNOR FILME A LUBREFIANȚILOR ÎN TIMPUL AMESTECĂRII SUBSTANȚELOR SOLIDE, **G. K. Bolhuis, Ir. Coenraad, F. Lerk,** Acta pharmaceut, technolog., 1976, 23, 1, 13—20

Lubrefianții cu o structură laminară, ca de exemplu stearatul de magneziu, pot influența puternic negativ aglutinarea excipienților. Rezistența scăzută a comprimatelor este dependentă de timpul de amestecare a substanței active și a excipienților cu lubrefianții. Acțiunea este provocată de alunecarea cristalelor lubrefianților în timpul procesului de amestecare și de formarea unui film al lubrefiantului deasupra substratului. Unii factori care influențează efectul lubrefiantului asupra aglutinării excipienților, ca: natura excipienților, natura lubrefiantului, repartiția mărimii particulelor lubrefiantului, concentrația lubrefiantului și intensitatea amestecării, sînt demonstrați de autori. Aerosilul 200 poate preveni formarea lubrefiantului și poate distruge filmele deja formate în așa fel, încît comprimatele realizate cu excipienți asociați în prealabil cu Aerosil 200 își recapătă rezistența lor inițială. Influența stearatului de magneziu și a Aerosilului 200 asupra aglutinării pulberilor este demonstrată cu ajutorul unor imagini realizate la microscopul electronic pe comprimate de clorură de sodiu.

I. Cruceanu

CERCETĂRI PRIVIND IZOLAREA FLAVONOIZILOR CU AJUTORUL OXIZILOR ȘI SĂRURILOR CATIONILOR BIVALENȚI, **T. Kartnig, A. Hiermann,** Arch. Pharmaz., 310, 9, 737—743

În lucrare se demonstrează că agliconii, precum și glicozizii flavonoizilor dau legături complexe din solvenți organici anhidri cu diverși oxizi și diverse săruri ale cationilor bivalenți, din care pot fi eliberați complet în mediu apos acid și pe urmă izolați nemodificați prin extracție cu solvenți organici. Deoarece adsorbția și stabilitatea flavonoizilor cu ocazia fixării sînt dependente pe lîngă structura flavonoidului, și de bazicitatea agentului adsorbant, trebuie să se țină seama de acești factori la alegerea agentului adsorbant.

În principiu, cu excepția carbonatului de calciu, pot fi folosiți toți ceilalți agenți adsorbanți cercetați în lucrare, dar — după părerea autorilor — acidul de magneziu se pretează cel mai bine. De asemenea este posibilă folosirea asociată a oxizilor cu sărurile cationilor bivalenți. Astfel, de exemplu, dintr-un amestec de flavonoizi, flavonoizii sensibili la alcalii pot fi fixați pe o coloană de oxid de zinc.

I. Cruceanu

Influența imediată a hormonilor corticosteroizi asupra acizilor nucleici și Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+}, adenozintrifosfatazei hepatice

Șt. Tămășdan, Gh. Nuță, Denisa Mihele

Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Studiul are drept scop analiza efectului imediat al hidrocortizonei și hemisuccinatului de hidrocortizonă, asupra acizilor nucleici și Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+}, adenozintrifosfatazei din ficatul de cobai în perioada de creștere.*

Dozarea acizilor nucleici s-a efectuat spectrofotometric, după o prealabilă extracție și hidroliză la cald cu acid percloric 0,5 N.

Corticosteroizi
Adenozintrifosfat
Hepar
Cobai

Rolul și mecanismul de acțiune a hormonilor la nivel celular este în mare parte cunoscut. De asemenea efectul anabolizant al hormonilor corticosteroizi este demonstrat experimental în ficatul normal, pe cel în curs de regenerare la animale adrenalectomizate și neadrenalectomizate, în lucrări publicate de mai mulți cercetători (1, 3, 4, 5, 6, 8).

Mai puțin studiate sînt produsele farmaceutice pe bază de hormoni corticosteroizi, formele de administrare și perioadele de timp la care prezintă activitate maximă.

În ceea ce privește acțiunea hormonilor corticosteroizi asupra Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+}, ATP-azei hepatice, aceasta este limitată.

În lucrarea de față am studiat influența imediată a cortizonei și hemisuccinatului de hidrocortizonă asupra acizilor nucleici și Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+}, ATP-azei hepatice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele au fost efectuate pe cobai în perioada de creștere, cu o greutate medie de 150—200 g, împărțiți în patru loturi, a 10 animale. Fiecărui animal de experiență i s-au injectat intraperitoneal 20 mg hidrocortizonă și 25 mg hidrocortizonă hemisuccinat. Sacrificările s-au făcut prin secționarea venei carotide și imediat țesutul hepatic recoltat a fost hemogenizat la temperatură scăzută, în apă bidistilată.

Determinarea aciziior nucleici s-a făcut prin metoda propusă de A. S. Spirin (12), iar activitatea Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+}, ATP-azei după P. S. Colovick și N. O. K. Kaplan (2), la 3, 4 și 18 ore de la administrare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele determinărilor sînt redate în tabelul I și în graficele din figurile 1 și 2, care redau variațiile concentrațiilor celor două componente analizate.

Tabelul I

Concentrația acizilor nucleici și activitatea Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+}, ATP- azei din 10 mg de țesut umed

Intervalele de timp de la administrare la sacrificare	Concentrația acizilor nucleici (μg)		Activitatea Mg, Na, K și a ATP-azei (μg fosfat)	
	Hidrocortizonă	Hidrocortizonă hemisuccinat	Hidrocrotizonă	Hidrocortizonă hemisuccinat
Lot martor	25,9±3,6	25,9±3,6	14,0±1,0	14,0±1,0
Sacrificare la 3 ore	36,3±4,3	32,8±2,3	20,6±1,5	19,6±2,0
Sacrificare la 4 ore	31,3±2,8	34,7±2,3	15,4±2,7	18,2±1,6
Sacrificare la 18 ore	28,8±3,8	31,0±1,2	13,2±1,5	12,8±1,7

Rezultatele reprezintă media a 10 determinări, raportate la greutatea corporală.

Rezultatele obținute demonstrează influența hidrocortizonei și hemisuccinatului de hidrocortizonă utilizate în experiment acut asupra acizilor nucleici și Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+}, ATP-azei din ficatul de cobai în perioada de dezvoltare. Se constată că efectul maxim al unor doze cres-

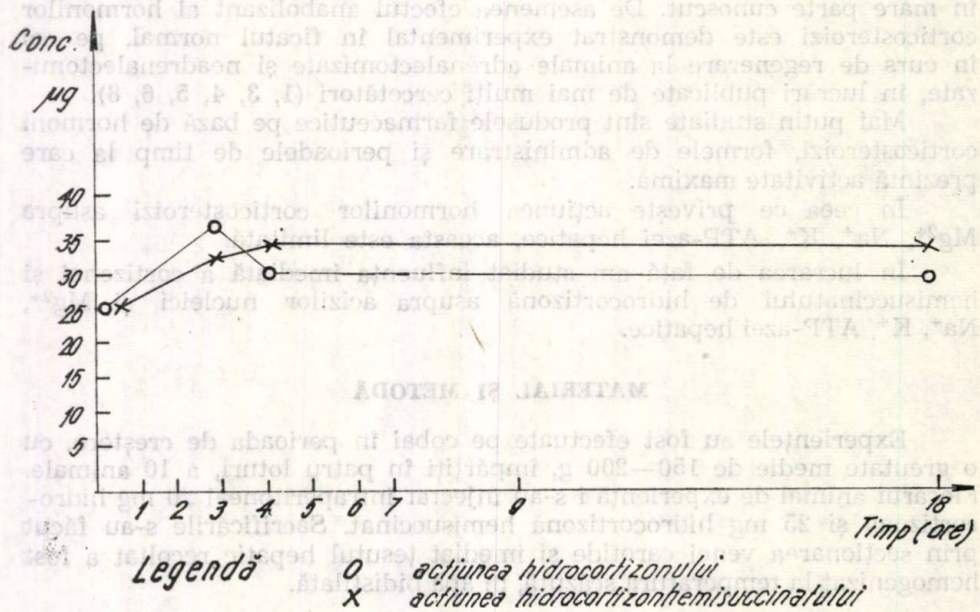


Fig. 1. — Influența hormonilor steroizi asupra acizilor nucleici din ficat.

cute de hidrocortizonă și hemisuccinat de hidrocortizonă are loc la trei ore de la administrare.

Concentrația acizilor nucleici din ficat crește de la 25,9 la 36,3 μg după 3 ore în cazul administrării hidrocortizonei. Creșterea acizilor nucleici la 3 ore de la administrarea hemisuccinatului de hidrocortizonă este cu 6 μg mai mare, adică crește de la 25,9 μg la 32,8 μg.

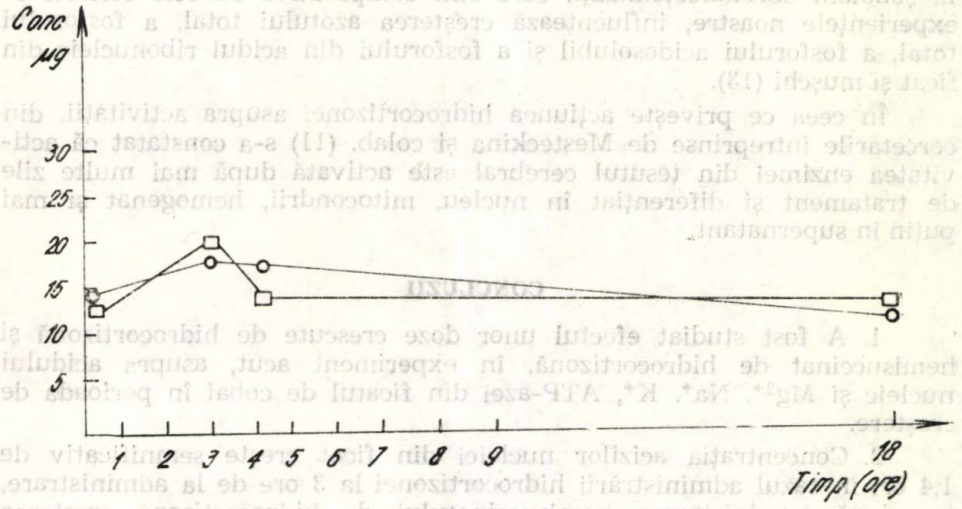


Fig. 2 — Influența hormonilor steroizi asupra Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+}, ATP-azei din ficat.

În cazul administrării hidrocortizonei, concentrația acizilor nucleici la 4 ore de la administrare scade cu 5 μg, pe cînd în cazul administrării hemisuccinatului de hidrocortizonă continuă să crească de la 31,9 μg la 33,7 μg. După 18 ore de la administrare, concentrația acizilor nucleici tinde să scadă către valorile normale la lotul de animale cărora li s-a administrat hemisuccinat de hidrocortizonă concentrația se menține crescută.

Influența ambilor hormoni steroizi asupra Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+}, ATP-azei este aproape sensibil egală.

Se constată o ușoară activitate la 3 și 4 ore de la administrarea hormonilor, exprimată prin creșterea concentrației fosfatului rezultat în urma hidrolizei ATP. După 18 ore de la administrare, activitatea enzimei revine în cadrul limitelor valorilor normale.

Rezultatele prezentului studiu sînt parțial similare cu cele din literatura de specialitate. Două colective de cercetători (3, 9) în studiile efectuate au tras concluzia că : prin administrare de cortizonă și hidrocortizonă, creșterea cantitativă a acidului ribonucleic este maximă la 4 ore. Greenman și colab. (6) au cercetat efectul hidrocortizonei la șobolanii adrenalectomizați și au constatat că sinteza acidului dezoxiribonucleic este stimulată de la 2 la 3 ori numai la 2 ore de la administrare.

Concomitent cu efectul creșterii sintezei acidului ribonucleic din ficat după administrare de cortizonă la șobolanii adrenalectomizați are

loc și un proces de inducție și dezvoltare a formării enzimelor din ficat cum este : triptofan-pirolaza, tirozin-cetoglutarat transaminaza, implicate în biosinteza proteinelor (5).

Influența cortizonei și prednisolonului în procesul de biosinteză a proteinelor și acidului ribonucleic este precedată de creșterea acidului adenozintrifosforic (4, 7).

Doze scăzute de acetat de cortizonă și hidrocortizonă administrate la șobolani adrenalectomizați, care sînt comparative cu cele folosite în experiențele noastre, influențează creșterea azotului total, a fosforului total, a fosforului acidosolubil și a fosforului din acidul ribonucleic din ficat și mușchi (13).

În ceea ce privește acțiunea hidrocortizonei asupra activității, din cercetările întreprinse de Mesteckina și colab. (11) s-a constatat că activitatea enzimei din țesutul cerebral este activată după mai multe zile de tratament și diferențiat în nucleu, mitocondrii, hemogenat și mai puțin în supernatant.

CONCLUZII

1. A fost studiat efectul unor doze crescute de hidrocortizonă și hemisuccinat de hidrocortizonă, în experiment acut, asupra acidului nucleic și Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+}, ATP-azei din ficatul de cobai în perioada de creștere.

2. Concentrația acizilor nucleici din ficat crește semnificativ de 1,4 ori în cazul administrării hidrocortizonei la 3 ore de la administrare, iar după administrarea hemisuccinatului de hidrocortizonă creșterea este maximă la 4 ore de la administrare și este de 1,3 ori mai mare.

3. După 18 ore de la administrare, concentrația acizilor nucleici scade mai mult după tratament cu hidrocortizonă și se menține mai ridicată după tratament cu hemisuccinat de hidrocortizonă.

4. Activitatea Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+}, ATP-azei hepatice prezină o ușoară creștere, de 1,4 ori la 3 ore de la administrarea celor doi hormoni steroizi, și scade la valorile normale după 18 ore.

BIBLIOGRAFIE

1. CLARK J. H., PESCH A. L. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1956, 117, 202.
2. COLOWICK P. S., KAPLAN O. N. — Methods in Enzymology, vol. II, Academic Press, New York, 1955.
3. FEIGELSON Ph., FEIGELSON M. — *J. biol. Chem.*, 1963, 238, 1 073.
4. FEIGELSON M., GROSS P., FEIGELSON PH. — *Biochim. Biophys. Acta (Amst.)*, 1962, 55, 495.
5. GREENGARD O., SMITH M. A., ACS G. — *J. biol. Chem.*, 1963, 238, 1 548
6. GREENMAN D. L., WICKS W. D., KENNEY F. T. — *J. biol. Chem.*, 1965, 240, 4 420.
7. GOODLAD G. A. J., MUNRA H. N. — *Biochem. J.*, 1959, 73, 343.
8. JERNELL F. K. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1963, 74, suppl. 88, 3.
9. KENNEY T. F., KULL J. F. — *Biochemistry*, 1963, 50, 493.

10. LEON H. A., ARRHENIUS E., HULTIN T. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1962, 63, 423.

11. MESTECKINA A. YA., YATSYK M. I., MISHUNINA T. M. — *Ukr. Biokhim. Zh.*, 1972, 44, 633.

12. SPIRIN A. S. — *Biokhimia*, 1958, 23, 656.

13. TRÉMOLIÈRES J., DERACHE R., GRIFFATON G. — *Ann. Endocr. (Paris)*, 1954, 15, 827.

14. WICKS W. D., GREENMAN D. L., KENNEY F. T. — *J. biol. Chem.*, 1965, 240, 4 414.

Articol intrat în redacţie la 9.IX.1977.

Indicele de clasificare : 615.361.453 : 616.36—092.9

SUMMARY

Şt. Tămăşdan, Gh. Nuţă, Denisa Mihele — THE IMMEDIATE INFLUENCE OF CORTICOSTEROID HORMONES ON NUCLEIC ACIDS, Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+} AND ADENOSINTRIPHOSPHATASE IN THE GHINEA PIG LIVER

The present paper was disgned to analysis of the immediate effect of hydrocortisone and hydrocortisone hemisuccinate on nucleic acids, Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+} and ATP in the growing guinea pig liver. Nucleic acids were deteremined spectrophotometrically afeter previous extraction and hot hydrolysis with 0.5 N perchloric acid.

РЕЗЮМЕ

Шт. Тэмэшдан, Г. Нуцэ, Дениза Михеле—НЕМЕДЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ НА N^{+}, $Mg^{2+}Na^{+}K^{+}$ И ПЕЧЕНОЧНУЮ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТАЗУ

Авторы подвергли анализу немедленный эффект гидрокортизона и гемисукцината гидрокортизона на нуклеиновые кислоты и Mg^{+2}, Na^{+}, K^{+}, аденозинтрифосфатаза печени морской свинки в период роста.

Количественное определение нуклеиновых кислот производилось спектрофотометрически после предварительной вытяжки и гидролиза в тепле с применением 0,5 N хлорной кислоты.

REFERAT

AUTOOXIDAREA ÎN PREPARATELE DERMATO-FARMACEUTICE. PROPUNEREA UNEI METODE DE IDENTIFICARE A ANTIOXIDANŢILOR PRIN CROMATOGRAFIE ÎN STRAT SUBŢIRE, **A. Dooms-Goossens**, J. Pharm. Belgique, 1977, 32, 3, 213

Acest articol prezintă fenomenul de autooxidare ce se produce în preparatele farmaceutice şi cosmetice care conţin lanţuri de acizi graşi nesaturaţi.

După o descriere a acţiunii antioxidanţilor, se prezintă o clasificare a lor din punct de vedere chimic.

În continuare, autorul face un studiu bibliografic al metodelor calitative de identificare a antioxidanţilor prin cromatografie în strat subţire şi propune o metodă simplă şi rapidă care poate fi efectuată şi la masa de analiză din farmacii.

Daniela Poenaru

RECENZIE

CROMATOGRAFIA DE LICHIDE CU GRADIENȚI

C. Liteanu și S. Gocan

Editura tehnică, București, 1976, 333 pag.

Apariția lucrării „Cromatografia de lichide cu gradienți" constituie un eveniment important pentru cadrele tehnice — chimiști și ingineri chimiști, biochimiști, biologi, farmaciști și medici — care în cercetare, învățămînt sau producție utilizează curent analiza cromatografică.

Apărută mai întîi în Anglia la Ellis Horwood Ltd., Chichester (1974), această lucrare este prima care sintetizează un vast material bibliografic privind teoria, aparatura și aplicațiile cromatografiei de lichide cu gradienți.

Extinderea pe care au dobîndit-o, mai ales în ultimii zece ani, aplicațiile cromatografiei de lichide cu gradienți în practică, justifică pe deplin apariția lucrării, tehnica gradienților constituind în prezent o etapă superioară a cromatografiei moderne pe care a îmbogățit-o considerabil.

În afară de caracterul dinamic al proceselor de separare cromatografică, care se realizează frecvent fie prin repartiția, fie prin adsorbția-desorbția multirepetată a componenților amestecului între cele două faze (staționară și mobilă), este de reținut multitudinea și varietatea parametrilor care intervin și condiționează separarea.

Dacă în cadrul cromatografiei clasice se urmărește menținerea constantă a tuturor acestor parametri, în cromatografia cu gradienți are loc modificarea unuia sau mai multor parametri chiar în timpul cromatografierii.

Dezvoltarea cromatografiei cu gradienți a fost mult avantajată de automatizarea aparaturii folosite. Aceasta a permis ca modificarea parametrilor care influențează separarea să decurgă conform programului stabilit de experimentator, desigur în funcție de natura compușilor de analizat.

Lucrarea este judicios concepută. Astfel, în prima parte, care cuprinde un număr de cinci capitole, sînt tratate problemele fundamentale ale cromatografiei de lichide : cinetica migrării eluentului, cinetica migrării zonei, factorii care influențează reproductibilitatea valorilor R_f, metode pentru estimarea eficienței de separare, optimizarea procesului cromatografic.

În partea a doua a lucrării, în capitolul VI, se definește noțiunea de gradient cromatografic, se clasifică și se descriu tipurile de gradienți.

Capitolele VII-IX tratează gradienții de fază mobilă, staționară și de mediu, descriu aparatura folosită, dezvoltă problemele teoretice și aplicațiile în practică.

Capitolul X tratează posibilitățile de asociere a gradienților (gradienți combinați), procedeu care se întrevede a constitui o etapă viitoare, dar nu mult îndepărtată, în dezvoltarea tot mai eficace a analizei cromatografice.

Se evidențiază înaltul conținut științific al lucrării, analiza problemelor în lumina datelor bibliografice recente încît în ansamblu cartea, în care este inclusă și contribuția școlii clujene de cromatografie condusă de prof. C. Liteanu, trebuie considerată ca o deplină reușită a autorilor.

Conf. dr. chimist *A. Constantinescu*

Cercetări în seria 4-chinazolonelor. Nota II. Amide N-substituite ale acidului 2-metil-4-chinazolon-3 (il)-acetic

V. Zotta, Ana Berechet-Păun, Ileana Chiriță, Al. Missir, Maria Neacșu

Laboratorul de Chimie farmaceutică, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT *S-a sintetizat o serie de noi amide ale acidului 2-metil-4-chinazolon-3 (il)-acetic, prin reacția dintre 1-[(2-metil-4-chinazolon (3)-acetil]-3, 5-dimetilpirazol și unele amine aromatice,*

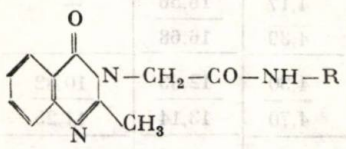
Chinazolone
Amide

Avînd în vedere importanța grupării amidice în produșii naturali și de sinteză în general, cît și a unor derivați chinazolonici în special (1—6), într-o lucrare anterioară (7) am arătat modul de obținere a unei serii de amide N-substituite ale acidului (2)-metil-4-chinazolon-3 (il)-acetic. În lucrarea amintită am precizat că metoda obișnuită de obținere a amidelor pornind de la clorura sau esterul acidului carboxilic nu a dat rezultate satisfăcătoare (8).

Folosind o altă metodă indicată de literatură (9—12) am obținut cu bune randamente și puritate corespunzătoare noi amide pornind de la hidrazida acidului mai sus menționat.

Avînd în vedere faptul că unii derivați de chinazolonă preparați de noi în lucrările anterioare (2, 3) au prezentat efecte antifibrilante, hipotensive, antispastice, am considerat necesară continuarea cercetărilor noastre în această direcție, în scopul stabilirii unei relații între structura chimică și activitatea farmacodinamică.

În prezenta lucrare, aplicînd metoda menționată, am sintetizat 13 noi amide cu următoarea structură generală, pe care nu le-am găsit citate în literatura de specialitate consultată.



R = $-C_6H_4OCH_3$(o, m, p)(I, II, III)
$-C_6H_4OC_2H_5$(o, m,p)(IV, V, VI)
$-C_6H_4NO_2$(o, m, p)(VII, VIII, IX)
$-2-ClC_6H_4-$(X); 2, 6 $-Cl_2C_6H_3-$(XI)
$-4-BrC_6H_4-$(XII); $-C_{10}H_7(\beta)$(XIII)

Procedeul de sinteză menționat în lucrările anterioare (7) constă în aminoliza 1-[(2-metil-4-chinazolon (3)-acetil]-3, 5-dimetil-pirazolului cu aminele respective, în cantități echimoleculare. Reacția s-a executat la temperatura mediului ambiant, solventul folosit fiind acidul acetic glacial.

Compușii obținuți sînt substanțe albe, cristaline, cu p.t. nete. Sînt solubili în etanol, propanol, izopropanol, cloroform, acetonă, dioxan, insolubil în apă, benzen. Purificarea lor se face destul de ușor, obținînd randamente cuprinse între 65—80%.

Pentru caracterizarea noilor compuși s-au efectuat determinări cantitative de C,H,N și halogen, rezultatele încadrîndu-se în limitele erorilor experimentale admisibile (tabelul I).

Confirmarea structurii dedusă prin sinteză s-a efectuat prin analiza spectrală în I.R., utilizînd tehnica pastilării în KBr (13, 14).

Tabelul 1

Nr. comp.	Form. brută / gr. molec.	P.t. / Rdt. %	Determinare cantitativă			
			C% / c/g	H% / c/g	N% / c/g	Halogen% / c/g
1	2	3	4	5	6	7
I	$C_{18}H_{17}O_3N_3$ / 323,34	226° / 75	66,85 / 66,97	5,30 / 5,18	13,00 / 13,17	—
II	$C_{18}H_{17}O_3N_3$ / 323,34	221° / 72	66,85 / 66,70	5,30 / 5,42	13,00 / 12,87	—
III	$C_{18}H_{17}O_3N_3$ / 323,34	229° / 70	66,85 / 67,00	5,30 / 5,51	13,00 / 13,23	—
IV	$C_{19}H_{19}O_3N_3$ / 337,36	195° / 72	67,64 / 67,90	5,67 / 5,91	12,45 / 12,60	—
V	$C_{19}H_{19}O_3N_3$ / 337,36	248° / 70	67,64 / 67,30	5,67 / 5,92	12,45 / 12,20	—
VI	$C_{19}H_{19}O_3N_3$ / 337,36	231° / 68	67,64 / 67,40	5,67 / 5,85	12,45 / 12,65	—
VII	$C_{17}H_{14}O_4N_4$ / 338,31	216° / 76	60,34 / 60,10	4,17 / 4,47	16,56 / 16,35	—
VIII	$C_{17}H_{14}O_4N_4$ / 338,31	285° / 65	60,34 / 60,45	4,17 / 4,42	16,56 / 16,72	—
IX	$C_{17}H_{14}O_4N_4$ / 338,31	294° / 80	60,34 / 60,68	4,17 / 4,39	16,56 / 16,68	—
X	$C_{17}H_{14}O_2N_3Cl$ / 327,75	256° / 69	62,29 / 62,53	4,30 / 4,70	12,83 / 13,14	10,82 / 11,25
XI	$C_{17}H_{13}O_2N_3Cl_2$ / 362,18	211° / 65	56,37 / 56,62	3,61 / 3,40	11,59 / 11,81	19,57 / 19,20
XII	$C_{17}H_{14}O_2N_3Br$ / 372,21	288° / 72	54,85 / 54,60	3,80 / 4,05	11,29 / 11,08	21,47 / 21,29
XIII	$C_{21}H_{17}O_2N_3$ / 343,37	263° / 76	73,45 / 73,28	5,00 / 5,12	12,23 / 12,42	—

Din studierea spectrogramelor efectuate, pe lîngă benzile ce caracterizează prezenţa nucleului aromatic, cît şi a funcţiei amidice, se remarcă prezenţa benzilor din jurul valorilor de 1320 cm^{-1} şi 1490 cm^{-1}, care atestă prezenţa scheletului chinazolonic.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

N-(o-Metoxi-fenil)-2-metil-4-chinazolon-3 (il)-acetamida (I).

La o soluţie de 1,20 g (0,004 moli) 1-[(2-metil-4-chinazolonil (3)-acetil]-3,5-dimetilpirazol în 16 ml acid acetic glacial se adaugă treptat 0,50 g (0,004 moli) o-anisidină şi se lasă la temperatura camerei timp de 24 de ore. Prin adăugare de 100 ml apă şi repaus la rece se produce o precipitare abundentă. Produsul filtrat se recristalizează din n-propanol. Rezultă 0,97 g (Rdt. = 75%) produs cristalin alb, p.t. = 226°, solubil în etanol, propanol, cloroform, dioxan.

În mod asemănător s-au obţinut şi compuşii II—XIII, luîndu-se în lucru cantităţi echimoleculare de 1-[(2-metil-4-chinazolonil (3)-acetil]-3, 5-dimetilpirazol şi amina corespunzătoare. Randamentele şi p.t. sînt menţionate în tabelul I.

CONCLUZII

S-au preparat 13 derivaţi din seria 4-chinazolonelor, care nu au fost găsiţi citaţi în literatura de specialitate consultată.

Sinteza s-a realizat prin aminoliza 1-[(2-metil-4-chinazolonil) (3)-acetil]-3, 5-dimetilpirazolului cu aminele primare aromatice.

Noii produşi au fost caracterizaţi prin determinări cantitative de C,H,N, halogen, iar structura lor a fost confirmată prin analiza spectrală în I.R.

Determinările farmacologice sînt în curs de efectuare.

BIBLIOGRAFIE

1. PREUSSLER M. — *Pharm. Zentralhalle*, 1965, 6, 401.
2. BERECHET A. — Teză de doctorat IMF, Buc., 1970.
3. AVRAM L. — Teză de doctorat IMF, Buc., 1972.
4. HYNES J. B., ASHTON N. T. — *J. med. chem.*, 1975, 18, 3, 263 ; 18, 6, 632.
5. FETTER J., LEMPERT K., MOLLER J. — *Tetrahedron Letters*, 1975, 32, 2 775.
6. BHARGAWA P., TIWARI I. — *Indian J. Chem.*, 1974, 12, 2, 223.
7. V. ZOTTA, L. AVRAM, ANA BERECHET-PĂUN, ILEANA CHIRIŢĂ, MARIA NEACŞU — *Farmacia, Buc.*, 1977, *25*, 1, 13.
8. NENIŢESCU C. — Chimia organică, vol. I, Ed. didactică şi pedagogică, Buc., 1975, 825.
9. ARIEŞAN V., COJOCARU Z., JUGA M., GHIRAN D. — *Farmacia, Buc.*, 1971, 2, 65, 3, 129.
10. ARIEŞAN V., COJOCARU E., GHIRAN D., CHINDRIŞ E., JUGA M., GAGIU F., NISTOR C., CACOVEANU AL. — *Farmacia Buc.*, 1973, 6, 357.
11. COJOCARU Z., BARDOŞI E., BÂCLEŞANU C., NISTOR C. — *Farmacia, Buc.*, 1974, 4, 213.
12. ARIEŞAN V., COJOCARU E., GHIRAN D., CHINDRIŞ E., GAGIU F., NISTOR C., CACOVEANU AL. — *Farmacia Buc.*, 1975, 3, 135.
13. BELLAMY L. J. — The Infrared Spectra of complex Molecules, London, 1966.
14. POGANY I., BANCIU M. — Metode fizice în chimia organică. Ed. tehnică, Buc., 1972, 110.

Articol intrat în redacţie la : 9.IX.1977

Indicele de clasificare : 547.856

REFERAT

CERCETĂRI COMPARATIVE PRIVIND RATA RESORBȚIEI GASTROINTESTINALE LA PREPARATE CU TETRACICLINĂ, **W. Wejers, U. Gebhart**, Pharmaceut. Acta helvet., 1976, 51, 9, 233—237

După o scurtă introducere, în care autorii relevă importanța biodisponibilității substanței active dintr-un medicament și a greutăților legate de măsurarea acesteia în organismul viu, se tratează posibilitățile metodelor *in vitro*, exemplificînd diversele prototipuri de aparate care urmăresc măsurarea unor factori fizici ce pot imita procesul complicat al resorbției din organism.

Oprindu-se asupra modelului de aparat imaginat de Dibbern, autorii descriu detaliile acestuia și principiul de funcționare. În partea experimentală se descriu încercările de a se stabili profiluri de resorbție cu ajutorul acestui aparat prevăzut cu o membrană lipoidică, care imită mucoasele gastrointestinale, pentru patru preparate de tetraciclină destinate administrării orale: comprimate acoperite, capsule gelatinoase tari, capsule gelatinoase moi și drajeuri, primele trei conținînd fiecare 250 mg tetraciclină HCl, iar drajeurile 500 mg tetraciclină HCl.

Lucrînd la cele trei pH corespunzătoare stomacului (= 1,2), duodenului (= 4,0) și intestinului subțire (= 7,3), autorii au stabilit profiluri de resorbție pentru antibioticul din cele patru forme farmaceutice studiate, ajungînd la următoarele concluzii:

Primele cantități identificabile de tetraciclină apar în plasma artificială în cazul comprimatelor acoperite după 9 min., a capsulelor gelatinoase tari după 30 min., a capsulelor moi după 40 min., a drajeurilor după 40 min.

Cantitățile totale „resorbite" față de substanța de referință, tetraciclina HCl, au fost în cazul comprimatelor acoperite 99,5%, al capsulelor gelatinoase tari 53,5%, al capsulelor gelatinoase moi 25%, al drajeurilor 15%.

Deși nu se pot trage concluzii privind nivelurile sanguine, metoda permite elucidarea timpului necesar de la administrare pînă la obținerea efectului terapeutic al antibioticului studiat în cele patru forme farmaceutice.

I. Cruceanu

Contribuţii privind aplicaţiile cromatografiei pe strat subţire în domeniul derivaţilor fenotiazinici

II. Procedee cromatografice combinate cu microreacţiile redox şi analiza spectrală în U. V.

R. Vasiliev *, Ştefania Enache *, T. Constantinescu **

REZUMAT *Combinînd cromatografia pe strat subţire (C.S.S.) mono- şi bidimensională, microreacţiile de oxidoreducere (preparative şi in situ) cu analiza spectrală în U.V., s-au stabilit condiţiile de identificare a opt derivaţi fenotiazinici curent folosiţi în terapeutică (10-monosubstituiţi şi 2, 10-disubstituiţi) precum şi a sulfoxizilor corespunzători.*

Phenotiazinum
Cromatografie

Într-un articol anterior am arătat unele din posibilităţile de identificare numai prin cromatografie pe strat subţire (C.S.S.) (în funcţie de valorile Rf şi ca urmare a comportării la detectare) în cazul unor derivaţi fenotiazinici 10-monosubstituiţi şi 2, 10-disubstituiţi, utilizaţi în terapeutică. S-a arătat, de asemenea, că C.S.S. este recomandabilă şi pentru identificarea acizilor organici ce salifiază în unele cazuri bazele fenotiazinice precum şi pentru controlul purităţii compuşilor.

În lucrarea de faţă vom prezenta rezultatele privind posibilitatea identificării bazelor fenotiazinice combinînd C.S.S. cu reacţiile de oxido-reducere şi, respectiv, cu analiza spectrală în U.V. Această modalitate de lucru permite precizarea identităţii după următoarele criterii : a) sulfură $\underset{\text{reducere}}{\overset{\text{oxidare}}{\rightleftarrows}}$ sulfoxid ; b) determinarea Rf sulfură (bază fenotiazinică), Rf sulfoxid (corespunzător), spectrul în U.V. sulfură şi spectrul în U.V. sulfoxid (corespunzător).

Încercările privind identificarea unor fenotiazine pe aceste căi, insuficient aprofundate, au fost sporadic şi nesistematic prezentate în literatura de specialitate (1—3).

* Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, Bucureşti.

** Centrul de chimie fizică, Bucureşti.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Compușii folosiți în studiu, aceiași de care ne-am ocupat anterior, sînt menționați în tabelul I.

Sulfoxizii ca standarde s-au obținut atît prin sinteză, cît și prin oxidare *in situ* (direct pe linia de start a cromatoplăcii, după cum vom arăta în continuare).

Toți compușii experimentați au fost unitari (puri) la examenul C.S.S.

Spectrele în U.V. s-au efectuat calitativ urmărind λ max. În acest scop, am folosit un aparat PYE UNICAM SP 800 (cu înregistrare automată), cuve de 1 cm și ca solvent alcool etilic.

Condițiile C.S.S. de lucru au fost cele descrise anterior (folosind ca suport silicagelul G F_{254} activat și ca developant amestecul alcalin format din benzen-acetonă-alcool etilic-amoniac 25% în proporțiile 5 : 4 : 0,5 : 0,5 v/v/v/v, developarea făcîndu-se ascendent unidimensional, în atmosferă saturată). Detectarea s-a efectuat în lumină U.V. (254 nm) și prin pulverizare cu HCl 25%.

Eluția (extracția) compușilor s-a făcut prin agitarea suportului cu alcool etilic cald (în ~ 2—3 porțiuni a 1 ml solvent), care apoi s-a filtrat.

Identificarea compușilor prin reacții de oxidoreducere s-a efectuat în trei moduri, după cum urmează :

a) *Reacții de oxidoreducere combinate cu analiza C.S.S. și în U.V.*

100—200 μg compus s-a tratat într-o eprubetă cu 0,5 ml H_2O_2 30%. Eprubeta a fost acoperită cu o pîlnie din sticlă și încălzită pe baia de apă ~ 15 minute. După răcire, pe linia de start a unei cromatoplăci preparative, de 20/20 cm, avînd silicagel fluorescent (G F_{254} Merck) activat, s-a aplicat sub formă de bandă (lată de 14—15 cm) ~ 3/4 din probă.

Alături, la ~ 1 cm, în „zona martor" s-a aplicat de data aceasta sub formă de pată din aceeași probă dar și din standardul de sulfoxid. În continuare, după uscare, cromatoplaca s-a developat ascendent unidimensional, folosindu-se amestecul alcalin menționat mai sus.

După developare, cromatoplaca a fost uscată ~ 10 minute în atmosfera camerei și apoi detectată în lumina U.V. (la 254 nm) și/sau prin pulverizare cu HCl 25% (numai în zona martor, localizînd în acest fel compușii ; în acest scop, s-a acoperit cu o placă din sticlă restul cromatoplăcii). Procedeul a permis identificarea și localizarea comparativ cu „zona martor" a sulfoxidului în funcție de Rf și comportarea la detectare.

În continuare, s-a desprins zona cu suportul ce conținea sulfoxidul localizat. Acesta a fost apoi eluat, după cum s-a arătat mai sus (cu alcool etilic cald). Soluția obținută s-a analizat spectral, în U.V., în condițiile de lucru menționate, comparîndu-se spectrul sulfoxidului eluat cu cel al standardului. După analiza spectrală, soluția analizată a fost concentrată (la ~ 0,250 ml) și tratată într-o eprubetă cu un amestec de zinc (pulbere) și ~ 0,250 ml HCl 0,1 n (soluție apoasă). În paralel în altă eprubetă ~ 50—100 μg sulfoxid standard a fost tratat ca mai sus. Eprubetele s-au acoperit cu pîlnii din sticlă și s-au ținut ~ 15 minute pe baia de apă.

Tabelul I

Comportarea C. S. S. şi spectrele în U. V. ale unor derivaţi fenotiaziniei, înregistrate înainte şi după eluţie ****

Compusul	Nr.	C.S.S.		Analiză în U.V. (λ max. nm)***	
		Rf 100*	Detectare**	Găsit	Literatură (2)
Clorpromazin clorhidrat	I	77	roz-violaceu	257 ; 308—10	256 ; 310
Clorpromazin *eluat*	I′	77	,,	,,	,,
Clorpromazin sulfoxid clorhidrat (sinteză)	I″	34	roşu	238 ; 274 ; 297 ; 338—40	238 ; 274 ; 298 ; 340
Clorpromazin sulfoxid *eluat*	I‴	34	,,	238 ; 276 ; 299 ; 340—5	,,
Levomepromazin maleat	II	87	mov	215 ; 254 ; 308—11	214 ; 254 ; 311
Levomepromazin *eluat*	II′	87	,,	215 ; 254 ; 310—11	,,
Levomepromazin sulfoxid *eluat* (sinteză)	II″	43	albastru	245 ; 276 ; 295 ; 331—4	250 ; 276 ; 296 ; 333
Levomepromazin sulfoxid *eluat*	II‴	43	,,	245 ; 275 ; 295 ; 331—4	,,
Thioridazin clorhidrat	III	70	verde	264 ; 315	263 ; 314
Thioridazin sulfoxid (sinteză)	III″	22	galben-maroniu	236 ; 276 ; 304 ; 350	237 ; 273 ; 302 ; 350
Thioridazin sulfoxid *eluat*	III‴	22	,,	,,	,,
Romergan maleat	IV	67	roşu deschis	205 ; 249	205 ; 249
Romergan sulfoxid (sinteză)	IV″	30	roşu	232 ; 272 ; 296 ; 342	232 ; 272 ; 296 ; 342
Romergan sulfoxid *eluat*	IV‴	30	,,	,,	,,
Trifluoperazin clorhidrat	V	55	galben-portocaliu	259 ; 310—12	260
Trifluoperazin sulfoxid (sinteză)	V″	27	roşu-portocaliu	233 ; 273 ; 298 ; 345	232 ; 274 ; 302 ; 345
Trifluoperazin sulfoxid *eluat*	V‴	27	,,	,,	,,
Triflupromazin clorhidrat	VI	66	galben-portocaliu	257 ; 308	260
Triflupromazin sulfoxid (sinteză)	VI″	42	,,	334 ; 276 ; 303 ; 348	233 ; 274 ; 301 ; 343
Triflupromazin sulfoxid *eluat*	VI‴	42	,,	,,	,,
Cloracizin clorhidrat	VII	81	roşu-violet	213 ; 229 ; 263	,,
Cloracizin sulfoxid (sinteză)	VII″	72	roşu	229 ; 272 ; 303 ; 335	,,
Cloracizin sulfoxid (eluat)	VII‴	72	,,	227 ; 271 ; 303 ; 334	,,

* silicagel, developant alcalin (1) (condiţiile sînt descrise la partea experimentală, pct. *1*).

** pulverizare cu o soluţie 25% HCl.

*** condiţiile sînt descrise la partea experimentală (pct. *1*).

**** după separarea C.S.S., compusul s-a extras (condiţiile sînt descrise la partea experimentală, pct. *1*).

După răcire şi decantare, s-au analizat prin C.S.S. soluţiile, în aceleaşi condiţii menţionate anterior (silicagel activat, developant alcalin, detectare în lumină U.V. şi pulverizare cu HCl).

Drept standarde cromatografice s-au utilizat soluţiile : compusul iniţial neoxidat, compusul iniţial oxidat, standardul sulfoxid şi produsul de reducere a sulfoxidului standard.

În acest fel, în funcţie de valoarea Rf şi comportarea la detectare s-a certificat identitatea sulfoxidului, deoarece acesta s-a redus la sulfura iniţială (derivatul fenotiazinic), atît în cazul probei, cît şi al standardului.

Acest procedeu se va aplica şi în cazul identificării probelor necunoscute de derivaţi fenotiazinici în următoarea secvenţă de operaţii :

— identificarea în prealabil prin C.S.S. a compusului ;

— oxidarea în paralel (în două eprubete separate) a probei şi a standardului (bănuit) ;

— izolarea prin C.S.S. preparativă a sulfoxizilor rezultaţi (prin oxidarea probei şi a standardului) ;

— analiza U.V. comparativă a celor doi sulfoxizi eluaţi, comparîndu-se spectrele între ele şi cu cel al sulfoxidului standard bănuit (obţinut prin sinteză) ;

— reducerea sulfoxizilor la sulfurile iniţiale, urmată de analiza ulterioară prin C.S.S.

În figurile *1 a, b şi 2* se ilustrează un astfel de procedeu prin C.S.S., în vederea analizei unei probe necunoscute P.

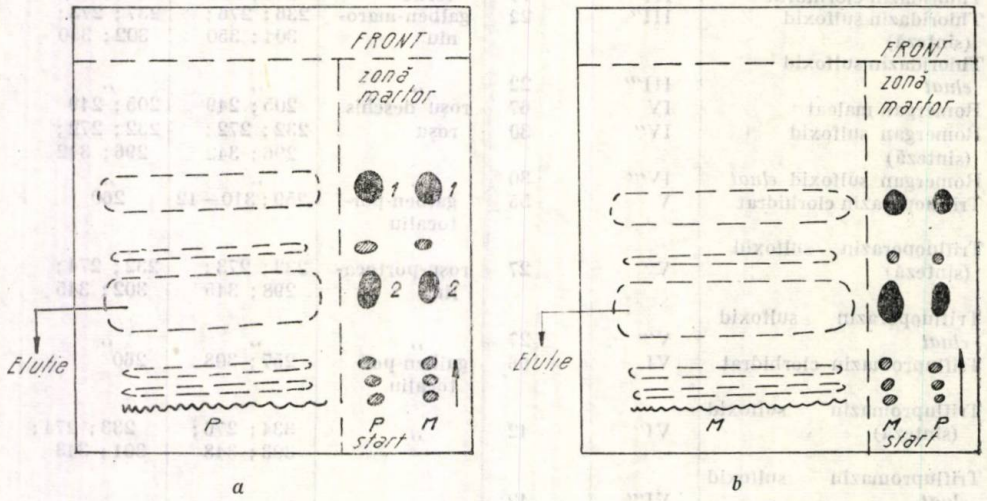


Fig. 1. — Izolarea prin C.S.S. preparativă a sulfoxidului obţinut prin oxidarea unei probe necunoscute (P) de derivat fenotiazinic.
a = izolarea prin C.S.S. preparativă în cazul probei (P) ;
b = izolarea prin C.S.S. preparativă în cazul standardului (M) bănuit.
1 = compus neoxidat ; 2 = sulfoxid.

b) *Reacţii de oxidare in situ, combinate cu analiza în U.V.*

Identificarea compuşilor fenotiazinici sub formă de sulfoxizi se poate face identic procedeului anterior (a) printr-o reacţie de oxidare *in situ* (direct pe cromatoplacă). Diferenţele dintre aceste două procedee

constau în aceea că în cazul *b* oxidarea la cald se face direct pe placă.

În acest scop ~ 3/4 din soluțiile în H_2O_2 30% (în care se găsesc dizolvate separat 100—200 µg/0,5 ml probă — P — și respectiv, standard fenotiazinic — M — bănuit ca urmare a examenului prin C.S.S. preliminar) se aplică pe două cromatoplăci preparative (ca la pct. *a*).

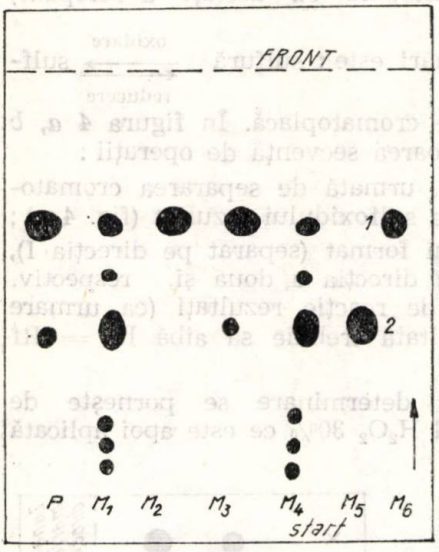


Fig. 2. — Analiza prin C.S.S. a produsului de reacție rezultat după reducerea sulfoxidului izolat preparativ și analizat preliminar în U.V.
P = produs de reacție rezultat prin reducerea sulfoxidului probei ce se analizează.
M_1—M_6 = standarde, după cum urmează : M_1 = produs de reacție după oxidarea probei ce se analizează ; M_2 = probă inițială neoxidată ; M_3 = produs de reducere al sulfoxidului standard (bănuit) redus ; M_4 = produs de oxidare al standardului bănuit ; M_5 = sulfoxid standard (bănuit) obținut prin sinteză (1) ; M_6 = derivat fenotiazinic standard (bănuit). 1 = derivat inițial ; 2 = sulfoxidul corespunzător compusului 1.

Ambele cromatoplăci se introduc apoi în etuvă la ~ 105—110°C unde se lasă ~ 15 minute. După răcirea lor în atmosfera camerei, cromatoplăcile sînt developate și detectate ca la pct. *a*.

În figura *3 a, b* este ilustrat acest procedeu.

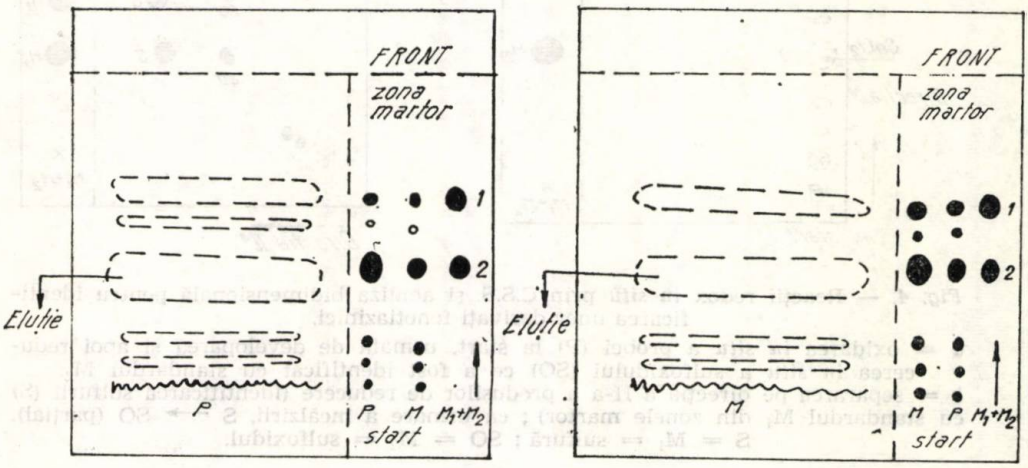


Fig. 3. — Reacții *in situ* în vederea conversiei derivaților fenotiazinici sub formă de sulfoxizi.
a = oxidarea *in situ* a probei de analizat.
b = oxidarea *in situ* a standardului (bănuit).
P = proba de analizat ; M = standard oxidat ; M_1 = standard inițial ; M_2 = standard sulfoxid.

Sulfoxizii localizaţi după detectare sînt apoi eluaţi şi analizaţi spectral în U.V., ca la pct. *a*. Interpretarea rezultatelor se face de asemenea identic ca la pct. *a*.

c) Reacţii de oxidoreducere in situ combinate cu analiza în diagonală, prin C.S.S. (bidimensională cu acelaşi developant)

Principiul unei astfel de determinări este : sulfură $\underset{\text{reducere}}{\overset{\text{oxidare}}{\rightleftharpoons}}$ sulfoxid, reacţii ce sînt efectuate direct pe cromatoplacă. În figura *4 a, b* prezentăm o astfel de analiză în următoarea secvenţă de operaţii :

— oxidarea *in situ* a compusului, urmată de separarea cromatografică pe prima direcţie şi identificarea sulfoxidului rezultat (fig. 4 a) ;

— reducerea *in situ* a sulfoxidului format (separat pe direcţia I), urmată de separarea cromatografică pe direcţia a doua şi, respectiv, identificarea prin C.S.S. a produşilor de reacţie rezultaţi (ca urmare a reducerii sulfoxidului) ; sulfura rezultată trebuie să aibă Rf = Rf compus iniţial (fig. *4 b*).

Pentru a efectua o astfel de determinare se porneşte de la ~ 20—50 µg probă (P) în ~ 0,25 ml H_2O_2 30% ce este apoi aplicată

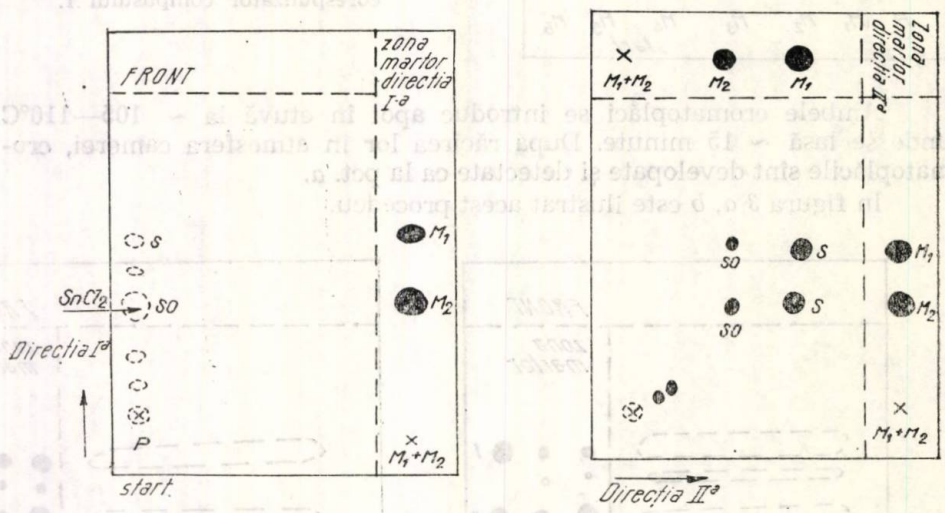


Fig. 4. — Reacţii redox *in situ* prin C.S.S. şi analiza bidimensională pentru identificarea unor derivaţi fenotiazinici.

a = oxidarea *in situ* a probei (P) la start, urmată de developarea şi apoi reducerea *in situ* a sulfoxidului (SO) ce a fost identificat cu standardul M_2.
b = separarea pe direcţia a II-a a produşilor de reducere (identificarea sulfurii (S) cu standardul M_1 din zonele martor) ; ca urmare a încălzirii, S ⟶ SO (parţial). S = M_1 = sulfură ; SO = M_2 = sulfoxidul.

pe linia de start a unei cromatoplăci cu silicagel G F_{254} activat (fig. *4 a*). Oxidarea la cald şi separarea produşilor de reacţie (pe direcţia I) se face în modul descris la pct. *b*. Identificarea sulfoxidului se face atît prin examinare în lumină U.V. la 254 nm (pe suport fluorescent), cît

și prin pulverizare cu o soluție acidă (pct. *a) numai* în zona martor (fig. *4 a*), comparativ cu standardele.

În continuare peste pata ce reprezenta sulfoxidul (SO), se aplică ~ 2—3 picături soluție 40% $SnCl_2$/HCl concentrat, cromatoplaca introducîndu-se apoi în etuvă la ~ 105°C unde se lasă ~ 15 minute. După răcire în atmosfera camerei, în zona martor pentru direcția a II-a se aplică amestecul standard (M_1 + M_2), cromatoplaca developîndu-se în aceleași condiții ca cele anterioare dar, de data aceasta pe direcția a II-a (fig. *4 b*).

Detectarea s-a efectuat inițial tot în U.V. (254 nm) iar apoi pulverizînd *întreaga* cromatoplacă cu o soluție de HCl 25%.

Interpretarea rezultatelor s-a făcut în urma reacțiilor *in situ* comparativ cu standardele M_1 și M_2 (din zonele I și II, fig. *4 a, b*).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În tabelul I prezentăm rezultatele experimentale privind identificarea unor fenotiazine și a sulfoxizilor corespunzători în funcție de valorile Rf, comportarea la detectare și spectrul în U.V. (λ max.).

După cum se constată din datele comparative menționate în tabelul I, λ max. găsite experimental sînt foarte asemănătoare cu cele citate de literatură (1, 4, 5), atît pentru compușii neoxidați (sulfurile), cît și pentru sulfoxizii corespunzători. În același timp, valorile găsite

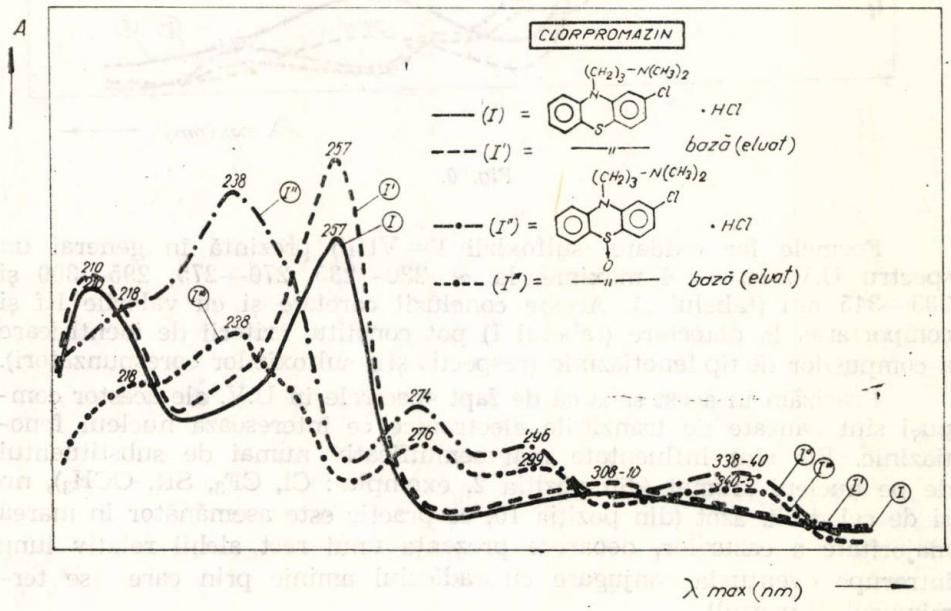


Fig. 5.

pentru λ max. compus ca atare (formă salifiată) sînt foarte asemănătoare cu λ max. compus eluat (bază liberă) (tabelul I).

În figurile 5 și 6 prezentăm, ca exemplu, cazul compușilor I și II.

Din cele menționate rezultă, în primul rînd, că salifierea nu conduce la efecte batocrome sau hipsocrome semnificative practic (analitic).

Observaţia de mai sus prezintă importanţă deoarece facilitează identificarea compuşilor după eluţie (bazele fenotiazinice) în funcţie de spectrele lor în U.V. (4, 5). În ceea ce priveşte spectrele în U.V., se remarcă în primul rînd că produşii iniţiali (sulfurile I—VIII) prezintă în general un maxim pronunţat la ~ 255—260 nm şi un „umăr" de intensitate foarte mică la ~ 300—315 nm (tabelul I).

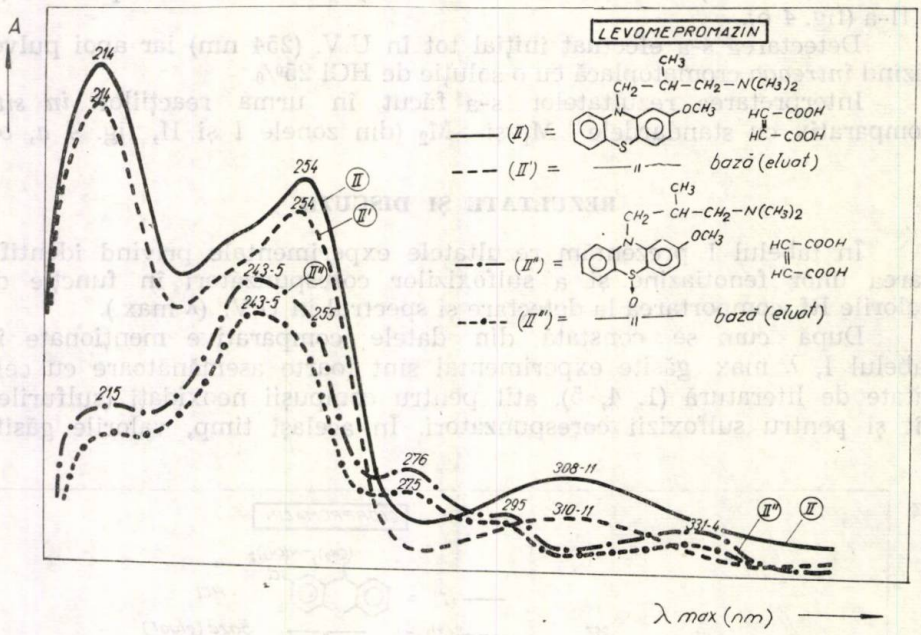


Fig. 6.

Formele lor oxidate (sulfoxizii I'—VIII') prezintă în general un spectru U.V. cu ~ 4 maxime, la ~ 230—235, 270—275, 295—300 şi 335—345 nm (tabelul I). Aceste concluzii corelate şi cu valorile Rf şi comportarea la detectare (tabelul I) pot constitui criterii de identificare a compuşilor de tip fenotiazinic (respectiv şi a sulfoxizilor corespunzători).

Precizăm în acest sens că de fapt spectrele în U.V. ale acestor compuşi sînt cauzate de tranziţiile electronice ce interesează nucleul fenotiazinic. Ele sînt influenţate mai semnificativ numai de substituentul de pe nucleul aromat (din poziţia 2, exemplu : Cl, CF_3, SR, OCH_3), nu şi de cel de la azot (din poziţia 10, ce practic este asemănător în marea majoritate a cazurilor, deoarece prezenţa unui rest alchil relativ lung întrerupe eventuala conjugare cu radicalul aminic prin care se termină substituentul).

Pentru obţinerea sulfoxizilor şi analizelor ulterioare prin C.S.S. şi U.V., tehnicile — *a* şi *b* — descrise la partea experimentală s-au dovedit adecvate, fiind expeditive.

Tehnica a treia *(c)* oferă posibilitatea unor reacţii redox *in situ.* Ea va certifica identitatea compusului iniţial (sulfura) numai pe baza produşilor de reacţie ce vor fi identificaţi prin C.S.S.

Toate cele trei tehnici experimentale au dat rezultate bune și se pretează examenului ce are ca scop stabilirea sau certificarea identității compușilor fenotiazinici.

În ceea ce privește cantitățile optime de probe ce trebuie luate în lucru, acestea au fost condiționate de operațiile implicate în cele trei procedee *(a, b, c)*, de la caz la caz (pct. *1)*.

Pe de altă parte, oxidarea *in situ* a compușilor fenotiazinici utilizînd procedeul *b* (pct. *1)* poate constitui un mijloc rapid și simplu de obținere a standardelor (sulfoxizilor) în cazul analizelor calitative prin C.S.S. (1).

Procedeele *a* și *c* descrise (pct. *1)* se pot aplica și în cazul determinării (identificării) sulfoxizilor, fiind astfel adecvate în cercetările biologice și/sau toxicologice.

CONCLUZII

Cercetările întreprinse au arătat că prin corelarea C.S.S. cu microreacțiile de oxidoreducere și analiza spectrală în U.V. (după eluție) se pot obține rezultate mult mai sigure privind identitatea unor derivați fenotiazinici utilizați în terapeutică.

BIBLIOGRAFIE

1. KOFOED J., FABIERKIEWACZ C., LUCAS G. H. — *J. Chromatog.*, 1966, *23*, 410.
2. KORCZAK-FABIERKIEWICZ C., KOFOED J., LUCAS G. H. — *J. forens. Sci.*, 1965, *10*, 3, 308.
3. KOFOED J. — *Nature (Lond.)*, 1966, *211*, 145.
4. WARREN R. J. — *J. pharm. Sci.*, 1966, *55*, 144.
5. BARBE J., HURWIC J. — *Ann. pharm. franç.*, 1973, *31*, 3, 227.

Articol intrat în redacție la : 12.X.1976.

Indicele de clasificare : 615.789 Fenotiazina

SUMMARY

R. Vasiliev, Ștefania Enache, T. Constantinescu — CONTRIBUTIONS TO THE APPLICATIONS OF THIN LAYER CHROMATOGRAPHY OF PHENOTHIAZINE DERIVATIVES. II. CHROMATOGRAPHY COMBINED WITH REDOX MICROREACTIONS AND SPECTRAL ANALYSIS IN UV LIGHT

The conditions for the identification of eight phenothiazine derivatives, currently used in therapy (10-monosubstituted and 2,10-disubstituted), and the corresponding sulfoxides were established by combining mono- and bidimensional thin layer chromatography, oxidoreduction microreactions (preparative and *in situ)* with spectral analysis in UV light.

РЕЗЮМЕ

Р. Васильев, Штефаниле Энаке, Т. Константинеску—К ВОПРОСУ ПРИМЕНЕНИЯ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В ОБЛАСТИ ФЕНОТИАЗИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ. СООБЩЕНИЕ II. ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В СОЧЕТАНИИ С REDOX-МИКРОРЕАКЦИЯМИ И СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНЛИЗ В УВЕ

Сочетаня тонкослойную моно- и двух мерную хроматографию, redox-микрореакции, приготовление и *ин ситу*, с спектральным анализом УФ, были установлены условия идентификации 8 фенотиазиновых производных, обычно применяемых в терапии (10-однозамещенных и 2,10-дважды замещенных), а также и соответствующие сульфоокиси.

REFERATE

INVESTIGAŢII IN VITRO ASUPRA DIFUZIUNII AMPICILINEI ANHIDRE ŞI TRIHIDRAT DIN DIFERITE UNGUENTE ŞI BAZE DE UNGUENT, **S. Geçgil**, J. Pharm. Belgique, 1977, **32**, 3, 241

Prezenta lucrare are ca scop stabilirea gradului de difuziune a ampicilinei anhidre şi trihidrat încorporate în diferiţi excipienţi şi unguente.

Experimentarea a fost efectuată prin metoda de măsurare a difuziei în placă Petri, cu mediu de agar-agar ameliorat. Ampicilina a fost încorporată în : baze miscibile sau solubile în apă, baze grase, geluri, emulsii de tip A/U şi U/A, formule şi excipienţi cu adaosuri de agenţi tensioactivi 1%, 2% şi 5%.

Amestecul ampicilinei cu carbonat de potasiu dă zone de difuziune normale pe placa de agar-agar ; în amestec cu borax, zonele de difuziune sînt de diametru mai mic. Cu polietilenglicoli, rezultatele sînt neconcludente. Cremele cu stearat şi gelurile de tragacanta conţinînd glicerol, Span, Tween sau baze hidrofile prezintă zone de difuziune corespunzătoare, spre deosebire de emulsiile hidrofobe sau bazele grase. Concentraţia tragacantei şi adaosul de Span sau Tween în aceste formule nu are nici un efect asupra gradului de difuziune.

Cedarea medicamentului a fost studiată comparativ la toţi excipienţii după adăugarea de Span şi Tween în proporţie de 1%, 2% şi 5%. În cazul formulelor cu acid stearic, amidon de grîu cu adaos de Span, sau cu acid stearic, butir cacao, amidon de grîu cu Tween s-au obţinut zone largi de difuziune şi o cedare rapidă a ampicilinei.

Poenaru Daniela

CONTRIBUŢII LA CONTROLUL CROMATOGRAFIC AL PENICILINELOR NATURALE ŞI DE SEMISINTEZĂ, **I. Cruceanu, Maria Medianu, Elena Aiteanu, A. Moldovan**, Zbl. Pharmaz., Pharmakother. Laboratoriumsdiag.

Autorii descriu o metodă simplă şi unitară, care utilizează cromatografia în strat subţire, pentru identificarea celor mai uzuale peniciline şi a compuşilor lor de degradare. Au stabilit R_f diferitelor substanţe în amestecul de solvenţi : acetat de butil-acid acetic glacial-metanol-n-butanol-tampon fosfat pH 7,3 (80 : 4 : 5 : 15 : 20). Impurităţile antibioticelor cercetate pot fi evaluate semicantitativ folosind substanţe de referinţă.

Metoda se pretează la controlul de rutină al următoarelor antibiotice (substanţe vrac şi forme condiţionate) : penicilină G sodică, penicilină G potasică, procainpenicilină, benzatinpenicilină, clemizol-penicilină, purapen, penicilină V, meticilină, ampicilină, oxacilină, cloxacilină, dicloxacilină, flucloxacilină, carbenicilină.

I. Cruceanu

Cercetări farmacodinamice privind unii esteri α-aminoalchilfosfonici şi acizi arilazofosfonici. IX

Elena Cristea, Lucia Murgu, Aurelia Cristea, Gh. Zuchi

Facultatea de farmacie, Bucureşti, disciplina de farmacodinamie
(şeful disciplinei : prof. dr. doc. **D. Dobrescu**)

REZUMAT *S-au efectuat studii farmacodinamice asupra unor noi derivaţi ai acizilor α-aminoalchilfosfonici şi arilazofosfonici.*

Au fost studiate acţiunea anticolinesterazică a substanţelor respective, precum şi unele efecte la nivelul sistemului nervos central şi periferic ; s-au cercetat apoi acţiunea asupra sinapsei mioneurale, efectele asupra cordului izolat de broască şi asupra musculaturii netede din aparatul digestiv.

Phosphorus
Farmacodinamie

După descoperirea acizilor aminofosfonici în organismele vii (1—3) s-au efectuat numeroase lucrări prin care să se demonstreze asimilarea fosforului precum şi proprietăţile biochimice şi farmacodinamice ale compuşilor organici cu fosfor.

Astfel, acidul fosfanilic a fost testat faţă de unele microorganisme *in vitro* (4), el nefiind toxic pentru animalele de laborator. Dar acţiunea lui s-a dovedit a fi inferioară sulfatiazolului. Au mai fost cercetaţi şi alţi compuşi. *Acidul α-aminobenzil-α, α'-difosfonic* are acţiune antistafilococică marcată şi s-a stabilit utilitatea lui, ca şi a unor compuşi apropiaţi, în intoxicaţiile cu beriliu, prin proprietatea de a complexa unii cationi printre care şi acest metal (6).

Acizii fosfonici şi derivaţii lor mai sînt citaţi şi pentru unele acţiuni ca, de exemplu : herbicizi (7), germicizi (8), antifungici (9), detergenţi şi adaosuri în unele săpunuri (10, 11), detartranţi în stomatologie (12), antitumorali (13) etc.

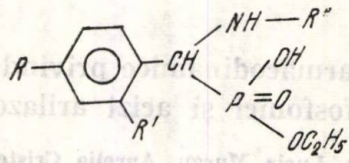
În cercetările noastre au fost sintetizate două clase de compuşi care să conţină radicalul fosfonic grefat pe o catenă laterală alifatică sau aromatică. În clasa acizilor *α-aminoalchilfosfonici* au fost obţinuţi monoesterii etilici (14), prezentaţi în tabelul I, iar în clasa acizilor arilazofosfonici, derivaţii menţionaţi în tabelul II.

S-a efectuat *screening*-ul farmacologic, după tehnicile curente de cercetare (15), pentru următorii 10 compuşi noi, denumiţi convenţional :

n-BABF, izo-BABF, EAHBF, PAHBF, n-BAHBF, izo-BAHBF, PA-p-DMABF, izo-BA-p-DMABF, FA-p-DMABF şi *acidul 2-azo- [7'-(5'-sulfo-8'-hidroxi)-chinolin]-fenilfosfonic* (pordusul *nr. 18* din tabelul II).

Substanţele au fost dizolvate în apă în prezenţa HCl sau NaOH 1% şi soluţiile au fost neutralizate la pH = 6,5—7,5.

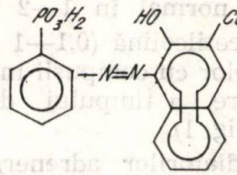
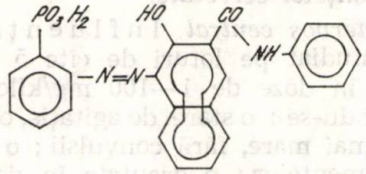
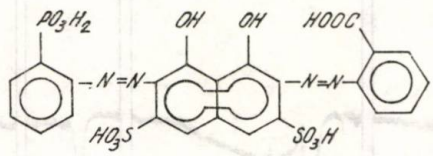
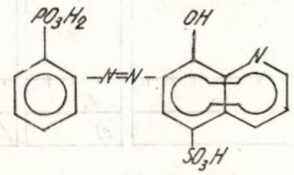
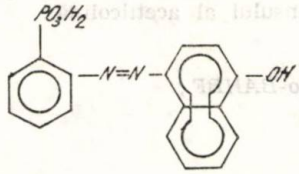
Tabelul I



Nr.	R	R'	R''	Denumirea
1	H	H	C_2H_5	Esterul monoetilic al acidului α-etilaminobenzilfosfonic (*EABF*)
2	H	H	C_3H_7	Esterul monoetilic al acidului α-propilaminobenzilfosfonic (*PABF*)
3	H	H	$n-C_4H_9$	Esterul monoetilic al acidului α-n-butilaminobenzilfosfonic (*n-BABF*)
4	H	H	$izo-C_4H_9$	Esterul monoetilic al acidului α-izo-butilaminobenzilfosfonic (*izo-BABF*)
5	H	H	$p-C_6H_4-COOH$	Esterul monoetilic al acidului α-(p-carboxifenilamino)-benzilfosfonic (*p-CFABF*)
6	H	OH	C_2H_5	Esterul monoetilic al acidului α-etilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (*EAHBF*)
7	H	OH	C_3H_7	Esterul monoetilic al acidului α-propilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (*PAHBF*)
8	H	OH	$n-C_4H_9$	Esterul monoetilic al acidului α-n-butilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (*n-BAHBF*)
9	H	OH	$izo-C_4H_9$	Esterul monoetilic al acidului α-izo-butilamino-o- hidroxibenzilfosfonic (*izo-BAHBF*)
10	$(CH_3)_2N$	H	C_2H_5	Esterul monoetilic al acidului α-etilamino-p-dimetilaminobenzilfosfonic (*EA-p-DMABF*)
11	$(CH_3)_2N$	H	C_3H_7	Esterul monoetilic al acidului α-propilamino-p-dimetilamobenzilfosfonic (*PA-p-DMABF*)
12	$(CH_3)_2N$	H	$n-C_4H_9$	Esterul monoetilic al acidului α-n-butilamino-p-dimetilaminobenzilfosfonic (*n-BA-p-DMABF*)
13	$(CH_3)_2N$	H	$izo-C_4H_9$	Esterul monoetilic al acidului α-izo-butilamino-p-dimetilaminobenzilfosfonic (*izo-BA-p-DMABF*)
14	$(CH_3)_2N$	H	$p-C_6H_5$	Esterul monoetilic al acidului α-fenilamino-p-dimetilaminobenzilfosfonic (*FA-p-DMABF*)

1. *Testările au început cu determinarea toxicității acute*, pe șoarece, administrîndu-se, la loturi de cîte 5 animale, doze cuprinse între 1 și 1 000 mg/kilocorp i.p. Nu s-a produs nici o mortalitate și studiile urmează a se relua pentru compușii interesanți din punct de vedere farmacodinamic.

Tabelul II

Nr.	Formula	Denumirea
15		Acidul 2-azo [1'-(2'-hidroxi-3'-carboxi)-naftil]-fenilfosfonic
16		Acidul-2-azo-[1-(2'-hidroxi-3'-anilido)-naftil]-fenilfosfonic
17		Acidul 2-azo-[7'-(1',8'-dihidroxi-3',6'-disulfo-2'-azo)-naftil-2''-carboxifenil]-fenilfosfonic
18		Acidul 2-azo-[7'-(5 sulfo-8'-hidroxi)-chinolin]-fenilfosfonic
19		Acidul 2-azo-[4'-(1'-hidroxi)-naftil]-fenilfosfonic

În continuare vor fi prezentate pe scurt metodele și rezultatele cercetărilor efectuate.

2. *Acțiunea asupra sistemului nervos vegetativ.* Substanțele s-au injectat i.v. la iepuri narcotizați cu uretan (1,2 g/kilocorp) la care s-a

înscris tensiunea arterială prin metoda sîngerîndă, cu ajutorul unui manometru de tip Ludwig.

S-au înregistrat efectele produse de mediatorii vegetativi : acetilcolină, noradrenalină și adrenalină în dozele : 0,1 mcg, 1 mcg și 5 mcg/kilocorp i.v. Determinările respective s-au repetat la diferite perioade de timp, după compușii cercetați, injectați în doze de 5, 10 și 20 mg/kilocorp.

Efectul produs de substanțele studiate asupra tensiunii arteriale a fost în general scăzut sau chiar absent. Pentru compușii : *EAHBF, izo-BAHBF* și *nr. 18* s-a constatat o diminuare a valorilor tensiunii arteriale cu 10—25 mm Hg, cu revenire la normal în 1—2 minute.

Acțiunea hipotensivă a dozelor mici de acetilcolină (0,1—1 mcg/kilocorp) este mult crescută după tratarea animalelor cu compușii în studiu, paralel cu aceasta producîndu-se și o prelungire a timpului de revenire la presiunea arterială inițială (de 2—4 ori) (fig. 1).

Răspunsurile produse de injectarea mediatorilor adrenergici nu sînt influențate de administrarea substanțelor cercetate.

3. *Acțiunea asupra sistemului nervos central.* Influența asupra comportamentului s-a studiat pe loturi de cîte 5 șoareci, la care s-au administrat substanțele în doze de 1—100 mg/kilocorp și s-au urmărit animalele două ore, notîndu-se : o stare de agitație, care este cu atît mai intensă cu cît doza este mai mare, fără convulsii ; o accelerare a respirației ; o înroșire a tegumentelor ; o greutate în deplasare

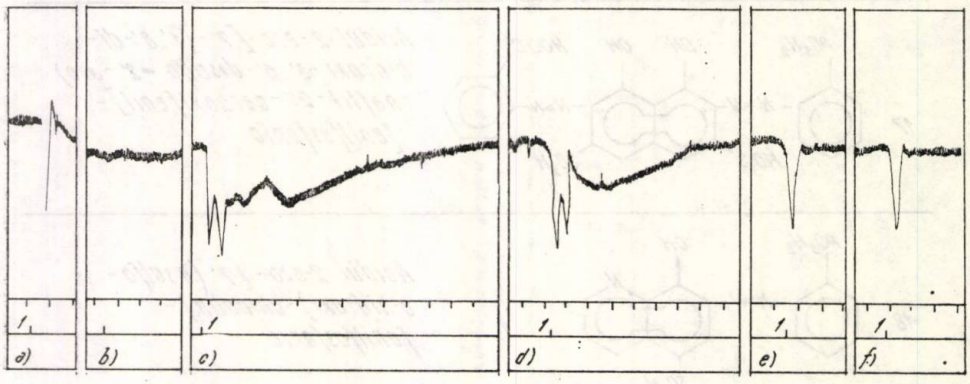


Fig. 1. — Acțiunea substanței *izo-BAHBF* asupra tensiunii arteriale la iepure narcotizat și influența ei asupra răspunsului al acetilcolină :
a) acetilcolină 1 mcg/kilocorp i.v. inițial ; (1)
b) substanța *izo-BAHBF* — 10 mg/kilocorp i.v. ;
c) acetilcolină 1 mcg/kilocorp i.v. la 5 min. după *izo-BAHBF* ;
d) idem *c)* după 30 min. ;
e) idem *c)* după 60 min. ;
f) idem *c)* după 90 min.

pînă la adinamie ; apariția de micțiuni și defecații prelungite, cu cît doza a fost mai ridicată.

Acțiunea asupra motilității spontane și asupra hipermotilității produse de amfetamină. S-a înscris motilitatea spontană a șoarecilor cu un actograf cu înscriere directă pe kimograf și, prin analiza kimogramelor obținute la 1, 2 și

3 ore după administrarea substanţelor, se constată că la dozele de 1—10 mg/kilocorp i.p. se produce o deprimare accentuată a activităţii motorii normale a animalelor, după o latenţă de 15—30 minute.

Hipermotilitatea apărută după injectarea amfetaminei în doză de 3 mg/kilocorp i.p. a fost antagonizată de compuşii *n-BABF*, *EAHBF*, *PAHBF*, *n-BAHBF* şi *PA-p-DMABF*, o antagonizare parţială a produs compusul *nr. 18* iar restul substanţelor nu au avut efect.

Acţiunea tranchilizantă s-a cercetat prin folosirea testului de redresare, a testului axului în rotaţie şi a testului de orientare. Substanţele studiate au produs efecte reduse în comparaţie cu meprobamatul şi clorpromazina, folosite ca substanţe etalon.

Influenţa asupra somnului barbituric. Somnul indus de tiopental, 50 mg/kilocorp i.p. la şoarece a fost diminuat de pretratamentul cu produşii *izo-BA-p-DMABF* şi *nr. 18* cu 29% şi, respectiv, cu 41%. Mai puţin activi au fost restul compuşilor.

Acţiunea asupra convulsiilor experimentale. S-a determinat DC_{50} (doza convulsivantă 50%) pentru pentametilentetrazol, stricnină şi nicotină. Apoi, la animalele pretratate, cu 60 de minute înainte, cu substanţele cercetate s-au injectat agenţii convulsivanţi în doză egală cu DC_{50}, notîndu-se animalele care au prezentat convulsii şi cele care au murit în decurs de o oră.

Substanţele în studiu nu au influenţat efectul pentetrazolului în doză de 55 mg/kilocorp i.p., efectul stricninei în doză de 0,8 mg/kilocorp s.c. şi nici pe cel al nicotinei, în doză de 0,3 mg/kilocorp i.p. Compuşii *n-BAHBF* şi *EAHBF* au agravat convulsiile pentetrazolice.

Acţiunea analgezică s-a testat prin folosirea a două modele experimentale, în care se aplică un stimul caloric pe coada animalelor (apă încălzită la 50°C, cu măsurarea timpului de retracţie a cozii) şi un stimul chimic (acid acetic soluţie 0,6%, injectat i.p. şi se numără contorsiunile apărute în cursul a 10 minute).

Substanţele cercetate nu au influenţat răspunsul şoarecilor la stimulul caloric, dar au diminuat numărul de contorsiuni produse de injectarea agentului chimic, protejînd animalele faţă de martori cu 24%, 26% şi 30% compuşii *izo-BAHBF*, *izo-BABF* în doză de 10 mg/kilocorp şi *n-BAHBF* în doză de 50 mg/kilocorp. O protecţie mai mare au oferit produşii *izo-BA-p-DMABF* de 31,10%, substanţa *nr. 18* de 39,5% şi *EAHBF* de 46%, după injectarea în doză de 10 mg/kilocorp i.p. Substanţele *PAHBF* şi *EAHBF* în doză de 50 mg/kilocorp i.p. au protejat şoarecii cu 70% şi, respectiv, cu 83%.

Fără efect au fost *n-BABF*, *PA-p-DMABF* şi *FA-p-DMABF*.

4. *Acţiunea asupra nervilor periferici.* S-a folosit testul Sollman, care constă în aplicarea unui tampon de vată îmbibată cu soluţia de cercetat (1%) pe plexul lombosciatic la broască şi măsurarea timpului de retracţie a membrului posterior din soluţia de acid clorhidric, folosită pentru stimulare. Cu excepţia substanţelor *n-BABF* şi *izo-BAHBF*, ceilalţi compuşi au crescut timpul de retracţie la 6—10 minute de contact al lor cu plexul nervos, cu valori de 60—80%. Este o acţiune moderată, în comparaţie cu procaina, substanţă etalon.

5. *Acţiunea asupra sinapsei mioneurale.* Testată pe preparatul frenic-diafragm de şobolan, a relevat că substanţele nu influenţează

răspunsul contractil al mușchiului striat cînd nervul frenic primește impulsii electrice egale ca intensitate (0,2 mA) și cu frecvența de 6 impulsii/minut.

Acțiunea blocantă a sinapsei mioneurale a d-tubocurarinei, în concentrație de 0,1 mcg/ml, nu a fost modificată de majoritatea compușilor studiați și a fost parțial antagonizată de adăugarea în baia de organ izolat a substanțelor *n-BABF*, *n-BAHBF* și *nr. 18*. Neoeserina, anticolinesterazic de sinteză, a produs anagonizarea efectului curarizant al d-tubocurarinei la concentrația de 5 mcg/ml soluție în baie.

Asupra preparatului drept abdominal de broască montat în soluție Ringer într-o baie de organ, substanțele cercetate au influențat contracția produsă de acetilcolină. În concentrație de 10 mcg/ml soluție în baie, substanțele *n-BABF*, *n-BAHBF* și *PA-p-DMABF* au potențat răspunsul contractil al mușchiului cu valorile de 55%, 50% și, respectiv, 45% (fig. 3). Compușii *izo-BAHBF* și *nr. 18* potențează răspunsul la mediatorul colinergic cu 22% și, respectiv, 25%. Efecte mai slabe sau practic absente s-au constatat la restul produșilor.

6. *Acțiunea asupra aparatului cardiovascular.* Asupra cordului izolat de broască, substanțele adăugate în lichidul de perfuzie (soluție Ringer) în concentrații de 50—200 mcg/ml produc rărirea contracțiilor, scăderea amplitudinii și, la concentrații mai mari, oprirea în diastolă. După spălări repetate apare tendința de revenire la activitatea inițială.

Asupra tensiunii arteriale s-a menționat, la un capitol anterior *(2)*, că substanțele produc un efect slab hipotensiv.

Circulația periferică la broască este puțin influențată de aplicarea locală a compușilor și un efect dilatator se constată după administrare în sacul limfatic al broaștei.

7. *Acțiunea asupra aparatului digestiv.* Cercetări *in vitro*. S-au utilizat fragmente de intestin de șobolan, tratate în băi de organ izolat în soluție Tyrode, încălzită la 37°C și aerată prin barbotarea unui curent de aer. Ca agent contracturant s-a folosit acetilcolina, în concentrație de 1 mcg/ml soluție în baie. Substanțele de cercetat au produs asupra musculaturii netede a intestinului o stimulare și au potențat răspunsul contractil la mediatorul colinergic (fig. 2).

Efectul cel mai marcat l-a produs compusul *nr. 18*: la o concentrație de 10 mcg/ml a crescut cu 43,7% contracția acetilcolinică. Acțiuni mai slabe la aceeași doză au avut produșii *n-BABF*, *EAHBF* și *izo-BAHBF*. Esterii *PAHBF*, *PA-p-DMABF* și *izo-Ba-p-DMABF* au produs scăderea răspunsului la acetilcolină. Fără efect au fost restul substanțelor.

Cercetări *in vivo*. S-a urmărit la șoareci pretratați cu substanțele studiate, distanța parcursă în intestin de o suspensie apoasă 5% de cărbune vegetal. Acest efect s-a exprimat procentual și s-au raportat valorile obținute la un lot de animale netratate (martor).

Compușii cercetați au stimulat, în general, tranzitul intestinal, efectul cel mai intens nedepășind o creștere de 40% pentru compusul *EAHBF* în doză de 100 mg/kilocorp oral și, respectiv, de 23% pentru compusul *nr. 18*.

DISCUȚII

Derivații fosfonici studiați au prezentat interes prin efectele produse asupra acțiunilor mediatorului colinergic, în cadrul determinărilor efectuate *in vitro* și *in vivo*.

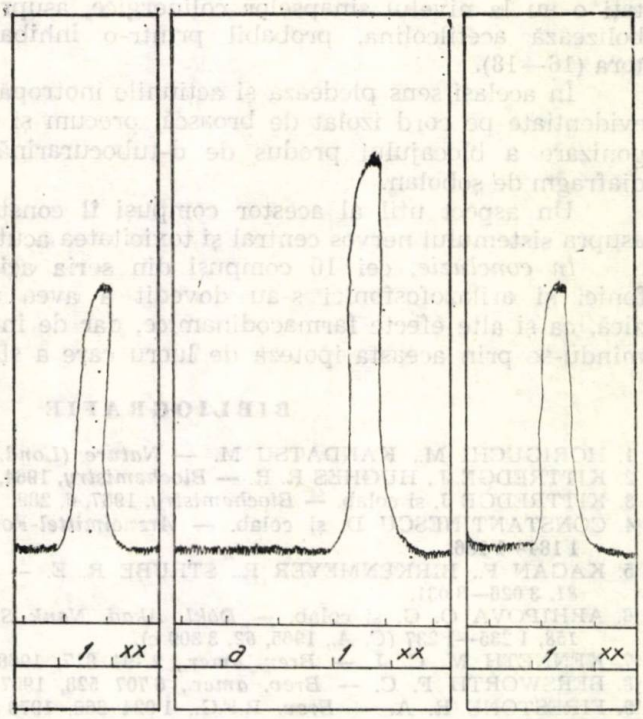


Fig. 2. — Acțiunea substanței *nr. 18* asupra contracției acetilcolinice a intestinului izolat de șobolan :
1) acetilcolină — 1 mcg/ml soluție în baie ;
a) substanța *nr. 18* — 10 mcg/ml soluție în baie ;
xx = spălare.

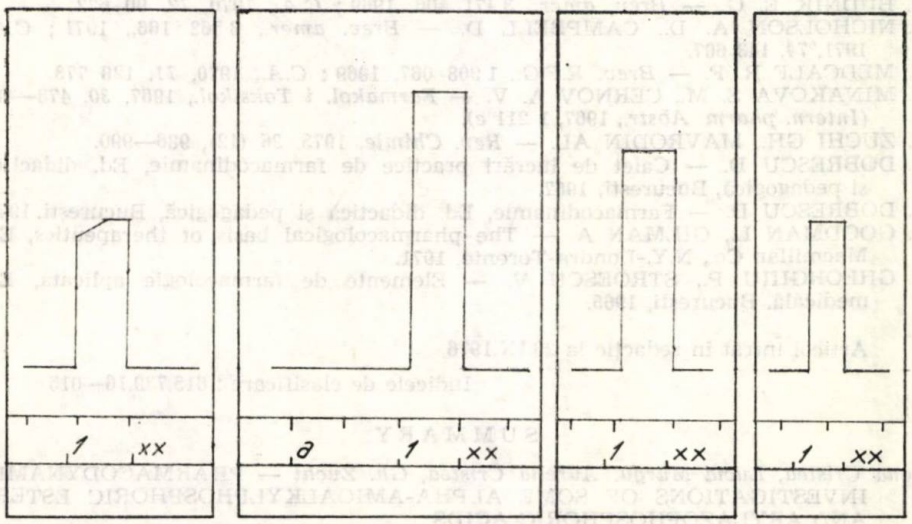


Fig. 3. — Acțiunea substanței *n-BAHBF* asupra răspunsului mușchiului drept abdominal de broască la acetilcolină :
1) acetilcolină — 10 mcg/ml soluție în baie ;
a) substanța *n-BAHBF* — 10 mcg/ml soluție în baie ;
xx = spălare.

Substanţele au accentuat efectul hipotensiv al acetilcolinei la iepure narcotizat, au crescut răspunsul contractil al intestinului izolat de şobolan şi al dreptului abdominal de broască la adăugarea în baia de organ a mediatorului colinergic.

Aceste două tipuri de efecte relevă influenţa pe care compuşii testaţi o au la nivelul sinapselor colinergice, asupra enzimelor care metabolizează acetilcolina, probabil printr-o inhibare reversibilă a acestora (16—18).

În acelaşi sens pledează şi acţiunile inotropă şi cronotropă negative, evidenţiate pe cord izolat de broască, precum şi efectul parţial de antagonizare a blocajului produs de d-tubocurarină pe preparatul frenic-diafragm de şobolan.

Un aspect util al acestor compuşi îl constituie slabul lor efect asupra sistemului nervos central şi toxicitatea acută scăzută.

În concluzie, cei 10 compuşi din seria acizilor α-amino-alchilfosfonici şi arilazofosfonici s-au dovedit a avea acţiune anticolinesterazică, ca şi alte efecte farmacodinamice, dar de intensitate redusă, confirmîndu-se prin aceasta ipoteza de lucru care a stat la baza obţinerii lor.

BIBLIOGRAFIE

1. HORIGUCHI M., KANDATSU M. — *Nature (Lond.),* 1959, *184,* 901—902.
2. KITTREDGE J., HUGHES R. R. — *Biochemistry,* 1964, *3,* 991.
3. KITTREDGE J. şi colab. — *Biochemistry,* 1967, *6,* 289.
4. CONSTANTINESCU D. şi colab. — *Arzneimittel-Forsch.,* 1965, *10,* 1 184—1 186. 1 184—1 186.
5. KAGAN F., BIRKENMEYER R., STRUBE R. E. — *J. Amer. chem. Soc.,* 1959, *81,* 3 026—3 031.
6. ARHIPOVA O. G. şi colab. — *Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R. Otol. Biol.,* 1964, *158,* 1 235—1 237 (*C. A.,* 1965, *62,* 3 309 c).
7. KENNETH M. C. J. — *Brev. amer.,* 2 794 817, 1968 ; *C. A.,* 1969, *70,* 106 651.
8. BERSWORTH F. C. — *Brev. amer.,* 6 707 528, 1957 ; *C. A.,* 1957, *51,* 165 377.
9. FIRESTONE R. A. — *Brev.* R.F.G., 1 924 260, 1970 ; *C.A.,* 1970, *72,* 102 091.
10. BUDNIK E. G. — *Brev. amer.,* 3 471 406, 1969 ; *C.A.,* 1970, *72,* 90 622.
11. NICHOLSON A. D., CAMPBELL D. — *Brev. amer.,* 3 562 166,, 1971 ; *C.A.,* 1971, *74,* 143 607.
12. MEDCALF R. F. — *Brev. R.F.G.,* 1 908 067, 1969 ; *C.A.,* 1970, *71,* 128 773.
13. MINAKOVA S. M., CERNOV A. V. — *Farmakol. i Toksikol.,* 1967, *30,* 478—480 (*Intern. pharm. Abstr.,* 1967, 1 211 *e*).
14. ZUCHI GH., MAVRODIN AL. — *Rev. Chimie,* 1975, *26* (12), 986—990.
15. DOBRESCU D. — Caiet de lucrări practice de farmacodinamie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1967.
16. DOBRESCU D. — Farmacodinamie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1970.
17. GOODMAN L., GILMAN A. — The pharmacological basis of therapeutics, Ed. Macmillan Co., N.Y.-Londra-Toronto, 1971.
18. GHEORGHIU P., STROESCU V. — Elemente de farmacologie aplicată, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

Articol intrat în redacţie la 28.IX.1976

Indicele de clasificare : 615.739.16—015

SUMMARY

Elena Cristea, Lucia Murgu, Aurelia Cristea, Gh. Zuchi — PHARMACODYNAMIC INVESTIGATIONS OF SOME ALPHA-AMIOALKYLPHOSPHORIC ESTERS AND ARYLAZOPHOSPHORIC ACIDS

Pharmacodynamic studies were carried out on the anticholinesterase action of some new alpha-aminoalkylphosphoric esters and arylazophosphoric acids, as well as their effect upon the peripheral and central nervous system, myoneural synapses, isolated frog heart and smooth musculature of the digestive tract.

Contribuţii la determinarea cantitativă a Romerganului. Nota I

Laurenţia Petroniu, Crina Popa, Gh. Morait

Facultatea de Farmacie, I.M.F. Bucureşti

REZUMAT *Folosind funcţia bazică a Romerganului determinată de prezenţa atomului de azot din lanţul lateral, cît şi din heterociclu, s-au instituit noi metode de dozare gravimetrică, prin precipitare în mediu acid cu molibdat de amoniu şi acid fosfomolibdenic.*

S-au determinat comportarea termică, spectrele în I.R. şi U.V. şi s-a făcut analiza chimică cantitativă a C, H, N, atribuindu-se formulele corespunzătoare :
[Romerg. H]$_4$ · [Mo_8O_{26}] şi [Romerg.H]$_3$ · [$PMo_{12}O_{40}$] · $2H_2O$

Pe baza datelor obţinute s-au instituit noi metode de determinare cantitativă gravimetrică.

Romergan
Heteropoliacizi
Determinare gravimetrică

Printre medicamentele antihistaminice de sinteză se numără Romerganul ; acesta prezintă acţiune antispastică, antiemetică, local anestezică, analgezică şi sedativă. În doze mari este excitant al sistemului nervos central şi antitensiv.

Romerganul este clorhidrat de N-(2-dimentilamino-n-propil)-fenotiazină.

Prezenţa atomului de azot atît din lanţul lateral cît şi din heterociclu conferă acestei substanţe funcţia bazică şi totodată cele mai multe proprietăţi fizico-chimice şi respectiv analitice. Aceste proprietăţi stau şi la baza determinărilor cantitative.

Literatura de specialitate indică pentru determinarea Romerganului o serie de metode chimice, gravimetrice, volumetrice (1—17) şi fizico-chimice (18—32).

În cercetările noastre în vederea stabilirii de noi metode de dozare s-au luat în studiu reacţiile de precipitare ale acestei substanţe cu molibdatul de amoniu şi cu acidul fosfomolibdenic. S-au studiat condiţiile de precipitare, comportarea termică a precipitatelor obţinute, s-au făcut analizele chimice elementare şi spectrofotometrice în infraroşu şi ultraviolet ale substanţelor precipitate, toate acestea cu scopul de a preciza condiţiile în care aceste reacţii de precipitare se aplică în analiza cantitativă.

REACȚIA DE PRECIPITARE CU MOLIBDATUL DE AMONIU

Se precipită soluția apoasă acidulată cu acid acetic 10% cu o soluție de molibdat de amoniu 10%, la rece. Se formează un precipitat cristalin, de culoare galbenă.

Analiza termică s-a executat la un derivatograf J. Paulik, F. Paulik, L. Erdey, MOM Budapesta, înregistrîndu-se curbele termogravimetrică, derivata acesteia și curba termodiferențială.

Curba de termoliză arată un palier orizontal pînă la 205°C, pentru ca apoi să aibă loc un proces de descompunere continuă, mai accentuat la începutul intervalului, procesul fiind la început slab endoterm, apoi o descompunere endotermă, ca din nou la aproximativ 540°C să aibă loc o descompunere exotermă. La 905°C se obține un palier orizontal.

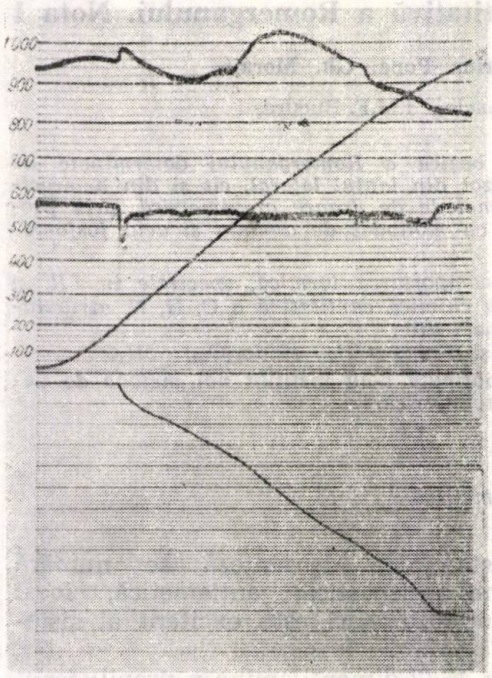


Fig. 1 — Curbele T.G., D.T.G., A.T.D., ale molibdatului de romergan.

S-au determinat spectrele în infraroșu atît ale Romerganului cît și ale molibdatului de romergan, precipitat.

În spectrul Romerganului apar absorbanțele caracteristice diferitelor grupări prezente în moleculă. Astfel, legătura C-S-C prezintă o vibrație de valență la 758 cm^{-1}; la 1 230 cm^{-1} apar vibrațiile de valență ale grupării $R\text{-}CH_2\text{-}N$ din catena laterală, la 1 340—1 360 cm^{-1} vibrațiile de deformare ale lanțului polimetilic din catena laterală, 1 465 cm^{-1} vibrațiile de deformație asimetrice ale grupării $= CH_2$ din catena lineară alifatică.

Între 2 800—2 000 cm^{-1} apar vibrațiile de valență ale $\rangle NH^+$ din clorhidratul de amină, iar la 1 570 cm^{-1} vibrații de deformație ale grupării = NH.

La 2 926 cm^{-1} apar vibrațiile de valență asimetrică ale grupării $= CH_2$ din lanțul lateral. Sînt deasemenea prezente și alte benzi caracteristice grupărilor $=CH_2$, $—CH_3$ ale nucleului aromatic.

Comparînd spectrul de absorbție în infraroșu al molibdatului de romergan cu al Romerganului se constată că cele mai multe absorbanțe se mențin și în spectrul precipitatului. Se observă unele mici modificări în intensitatea și forma benzilor, ușoare deplasări mai ales în regiunea 2 800—2 000 cm^{-1}, datorită formării combinației greu solubile la nivelul grupării $\rangle NH^+$ protonate.

Precipitatul obținut s-a analizat chimic determinîndu-se, C, H, N. Valorile obținute sînt înscrise în tabelul I.

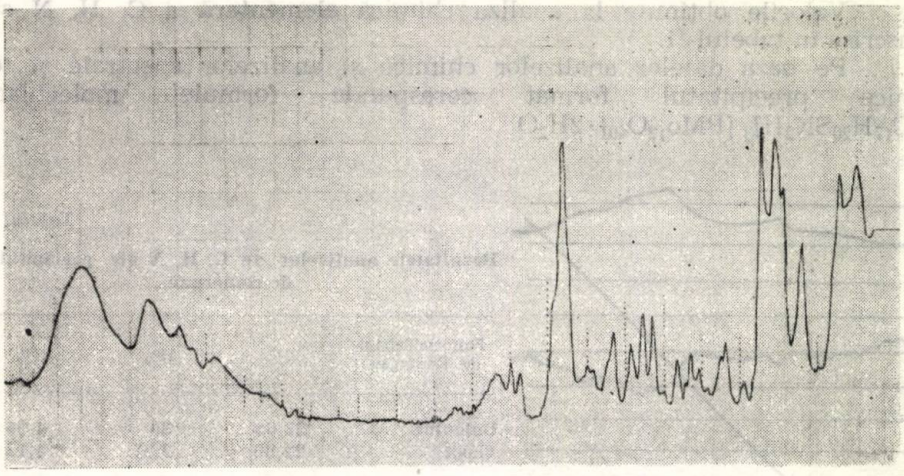


Fig. 2 — Spectrul I.R. al molibdatului de romergan.

Pe baza datelor analizelor chimice şi analizelor spectrale şi termice precipitatul format corespunde formulei moleculare: $[C_{17}H_{20}SN_2H]_4$ $[Mo_8O_{26}]$.

Tabelul I

Rezultatele analizelor de C, H, N ale precipitatului de romergan

Molibdatul de romergan	C%	H%	N%
calculat:	35,05	3,95	5,10
găsit:	35,12	3,64	4,81

REACŢIA DE PRECIPITARE CU ACIDUL FOSFOMOLIBDENIC

Se precipită soluţia apoasă de Romergan, acidulată cu acid clorhidric diluat (pH ~ 1) cu o soluţie de acid fosfomolibdenic 3%, la rece. Se formează un precipitat cristalin de culoare brună.

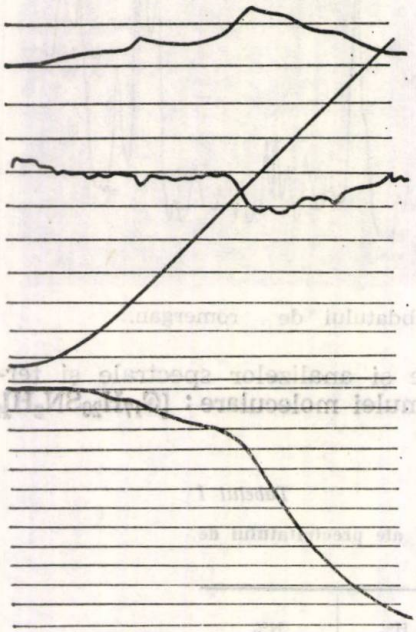
Analiza termică a fosfomolibdatului de romergan realizează la derivatograful specificat anterior, dă următoarele indicaţii:

Curba de termoliză arată un palier orizontal pînă la 90°, pentru ca apoi masa să scadă lent pînă la 120°, cînd din nou se înregistrează un palier orizontal pînă la 150°, corespunzător sării anhidre. Se produce apoi o variaţie a masei mai lentă, pînă la 310°, ca după această temperatură să aibă loc o pierdere bruscă şi continuă în greutate. Curba de termoliză arată că precipitatul conţine apă de cristalizare, confirmat şi de analiza elementară.

Spectrul infraroşu al fosfomolibdatului de romergan arată de asemenea, în comparaţie cu spectrul infraroşu al Romerganului aceleaşi absorbanţe, cu uşoare deplasări şi modificări în regiunea 2 800—2 000 cm^{-1}, adică acolo unde se produc absorbţiile caracteristice ale aminei protonate antrenate în procesul de precipitare.

Valorile obținute la analiza chimică elementară a C, H, N sînt înscrise în tabelul II.

Pe baza datelor analizelor chimice și analizelor spectrale și termice precipitatul format corespunde formulei moleculare: $[C_{17}H_{20}SN_2H]_3\,[PMo_{12}O_{40}]\cdot 2H_2O$



Tabelul II

Rezultatele analizelor de C, H, N ale precipitatului de romergan

Fosfomolibdatul de Romergan	C%	H%	N%
Calculat :	23,08	3	4,06
Găsit :	22,86	2,87	4,12

← *Fig. 3* — Curbele T.G., D.T.G., A.T.G. ale fosfomolibdatului de romergan.

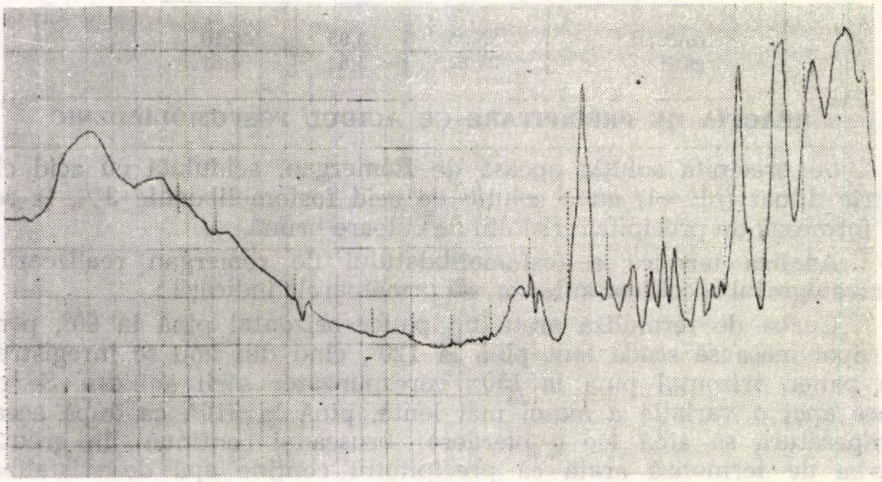


Fig. 4 — Spectrul I.R. al fosfomolibdatului de romergan.

Determinarea gravimetrică sub formă de molibdat

Reactivi :

— Soluție de molibdat de amoniu 10%;

— Soluție de acid acetic 10%.

TEHNICA METODEI

Se cîntăreşte la balanţa analitică o probă de Romergan de 0,10—0,20 g, se dizolvă în apă distilată, se acidulează cu 10 ml soluţie acid acetic şi se adaugă la rece, sub continuă agitare, picătură cu picătură soluţie de molibdat pînă la precipitare completă. Se lasă în repaus aproximativ $^1/_2$ oră, după care se filtrează printr-un creuzet filtrant G_4. Spălarea se face cu o soluţie saturată de precipitat, apoi final cu apă distilată; se usucă în exsicator de vid pînă la greutate constantă Calculul se face ţinînd seama că factorul gravimetric este 0,5519 (log f = $\bar{1}$,74186). În tabelul III sînt prezentate o parte din rezultatele obţinute.

Tabelul III

Rezultatele obţinute la dozarea gravimetrică a Romerganului sub formă de molibdat

Nr. crt.	Romergan luat în analiză (g)	Molibdat de romergan (g)	Romergan găsit	
			g	%
1	0,0809	0,1465	0,0809	100,00
2	0,0945	0,1705	0,0941	99,57
3	0,1026	0,1848	0,1020	99,41
4	0,1055	0,1906	0,1052	99,71
5	0,1121	0,2029	0,1120	99,91
6	0,1166	0,2107	0,1163	99,74
7	0,1232	0,2225	0,1228	99,67
8	0,1275	0,2303	0,1271	99,68
9	0,1320	0,2384	0,1316	99,69
10	0,1493	0,2705	0,1493	100,00
	M = 99,74 α = 0,95	$S_M = \pm 0{,}059$ $t_\alpha = 2{,}26$	S = ±0,186 A = 99,74 ± 0,13	

Determinarea gravimetrică sub formă de fosfomolibdat

Reactivi:

— Soluţie de acid fosfomolibdenic 3%.
— Soluţie de acid clorhidric 10%.

TEHNICA METODEI

Se cîntăreşte la balanţa analitică o probă de Romergan de 0,10—0,20 g, se dizolvă într-o cantitate de aproximativ 80—100 ml apă distilată, se acidulează cu 10 ml acid clorhidric diluat şi la rece se adaugă sub agitare continuă, picătură cu picătură soluţie de acid fosfomolibdenic pînă la precipitare completă. Se lasă în repaus $^1/_2$ oră, după care se filtrează printr-un creuzet filtrant G_4. Spălarea se face cu o soluţie saturată de precipitat, final cu apă distilată; se usucă în exsicator de vid pînă la greutate constantă.

Calculul se face ţinînd seama că f= 0,3237 (log f = $\bar{1}$,51014) În tabelul IV sînt prezentate o parte din rezultatele obţinute.

CONCLUZII

S-au studiat reacţiile de precipitare ale Romerganului cu doi reactivi: acid fosfomolibdenic şi molibdat de amoniu în mediu acid.

Precipitatele au fost analizate determinîndu-se curbele de termoliză, spectrele în infraroşu, spectrele în ultraviolet şi s-au efectuat analizele elementare de C, H, N.

Pe baza datelor obținute prin aceste analize s-au atribuit formulele compușilor formați :

$[C_{17}H_{20}SN_2H]_4\ [Mo_8O_{26}] : [C_{17}H_{20}SN_2H]_3\ [PMo_{12}O_{40}] \cdot 2H_2O$

Folosind reacțiile de precipitare s-au instituit metode de dozare gravimetrică. Determinările sînt exacte și reproductibile, erorile de titrare fiind $\pm$ 0,13, respectiv $\pm$ 0,077.

Aceste reacții de precipitare au fost folosite și în determinări cantitative spectrofotometrice.

Tabelul IV

Rezultatele obținute la dozarea gravimetrică a Romerganului sub formă de fosfomolibdat

Nr. crt.	Romergan luat în analiză (g)	Fosfomolibdat de romergan (g)	Romergan găsit	
			g	%
1	0,1018	0,2865	0,1016	99,80
2	0,1054	0,2969	0,1053	99,90
3	0,1121	0,3156	0,1119	99,82
4	0,1142	0,3221	0,1142	100,00
5	0,1211	0,3407	0,1208	99,75
6	0,1275	0,3581	0,1270	99,60
7	0,1322	0,3720	0,1319	99,77
8	0,1391	0,3911	0,1387	99,71
9	0,1417	0,3990	0,1415	99,85
10	0,1523	0,4292	0,1522	99,93

$M = 99{,}81 \quad S_M = 0{,}034 \quad S = 0{,}115$

$\alpha = 0{,}95 \quad t_\alpha = 2{,}26 \quad A = 99{,}81 \pm 0{,}077$

BIBLIOGRAFIE

1. SPACU P., ANTONESCU E., GHEORGHIU C. — Acad. R.P.R., *Studii și cercetări de chimie*, 1959, 7, 247.
2. MAREȘ V., STEJAKAL Z. — *Cesk. Farm.*, 1962, 11, 354.
3. BLAZEK J., MAREȘ V. — *Cesk. Farm.*, 1966, 15 (7), 349—55.
4. SHAMSUL H., BLAGOJEVIC Z., NIKOLIK KOSTA — *Acta Pharm. Jugoslav.*, 1967, 17 (2), 107—15.
5. BLAZEK J., TRAVNICKOVA M. — *Cesk. Farm.*, 1973, 22 (77), 207—11.
6. GRECU I., NEAMȚU MARIA — *Farmacia* 1974, 22(2), 111—114.
7. DUSINSKY G. — *Cesk. Farm.*, 1957, 6, 303—5.
8. DUSINSKY G., LISKOVA O. — *Chem. Zvesti.*, 1958, 12, 213—20.
9. DUSINSKY G., LISKOVA O. — *Chem. Zvesti.*, 1959, 13, 478—80.
10. BLAZEK J. — *Cesk. Farm.*, 1966 15(4), 200—5.
11. AGARWAL S. P., BLAKE M. I. — *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58(8), 1011.
12. BERAL H., WERMESCHER B., MUREA L., CUCIUREANU E., MADGEARU M. — *Rev. Chimie*, 1965, 16(2), 105.
13. BERKA A., PROCHAZKOVA V., ZYKA I. — *Cesk. Farm.*, 1964, 3, 121—2.
14. GOWDA H. S., SHAKUNTALA R. — *Talanta*, 1966, 13(9), 1379.
15. GOWDA H. S., SHAKUNTALA R. — *Talanta*, 1968, 15(20), 267.
16. PUZANOWSKA-TARASIEWICZ HELENA — *Chem. Anal.*, 1970, 15(5), 939—45.
17. PUZANOWSKA-TARASIEWICZ HELENA — *Mikrochim. Acta*, 1972, 6, 876—82.
18. FOSSOUL C. — *J. Pharm. Belg.*, 1955, 5, 202.
19. LOHSTE J. M., TONNAR F. — *J. Chim. Phys.*, 1966, 5, 678—86.
20. MEUNIER J., VIOSSAT B., LETERIER F., DOVZOV P. — *Ann. Pharm. Franç.*, 1967, 25(11), 683.
21. BASINSKA HELENA, PUZANOWSKA-TARASIEWICZ HELENA, TARASIEWICZ M. — *Acta Pol. Pharm.*, 1970, 27 (2), 123—30.

22. TARASIEWICZ M., PUZANOWSKA-TARASIEWICZ HELENA — *Pharm. Pol.* 1971, 27(12), 183—9.
23. HISASHI KOIKE, KAORU OHASHI, AKIRA HIYAKATA — *Japan Analyst*, 1968, 17(1), 88—90 ; Ref. C. Z. 1969, 22.
24. HISASHI KOIKE, KAORU OHASHI, AKIRA HIYAKATA — *C. A. vol.* 68, 98694 f.
25. AUTERHOFF H. — *Arch. der Pharm.*, 1952, 285(57), 14.
26. BASINSKA HELENA, PUZANOWSKA-TARASIEWICZ HELENA, TARASIEWICZ M. — *Chem. Anal. (Warsaw)*, 1970, 15(2), 405—10.
27. ALBERT F. M., CAMBOLI D., CÎMPU VIORICA — *Bul. Inst. Polit. Gh. Gheorghiu-Dej, Buc.*, 1971, 33(2), 41—4.
28. RYAN J. A. — *J. Amer. Pharm. Assoc. Sci.*, 1959, 48, 240—3 ; C. A. v. 52, 11763 f
29. TARASIEWICZ M., PUZANOWSKA-TARASIEWICZ HELENA — *Farm. Pol.* 1970, 26(11), 933—6.
30. THOMIS C. N., KOTIONIS A. Z. — *Analytica Chim. Acta.*, 1956, 14, 457.
31. KOTIONIS A. Z. — *Arzneimittel Forsch*, 1961, 11, 108.
32. PUZANOWSKA-TARASIEWICZ HELENA, TARASIEWICZ M. — *Farm. Pol.*, 1973, 29(14), 1009—13.

Articol intrat în redacție la : 9.IX.1977

Indicele de clasificare : 615.789 Romergan

REFERATE

O NOUĂ METODĂ DE SINTEZĂ A PREPARATULUI ANTITUBERCULOS „PROTHIONAMIDE" — **Yakhontov L. N., Azimov V. A., Sycheva T. P., Aryuzina V. M., Sakevich T. V., Soukina M. N.** — Him. farm. jur., 1976, **X**, 2, 96—100

2-Propilizonicotintioamida, preparat antituberculos cunoscut sub diferite denumiri ca Trevintix, Protionamid, Ektebin, Tebeform are o utilizare largă în practica medicală a diferitelor țări. Autorii articolului propun o nouă cale de sinteză a acestui valoros medicament după următoarea schemă de reacție :

Esterul etilic al acidului β-aminocapronic (I) se obține cu randament de 85,5% din aldehidă butirică, amoniac și esterul monoetilic al acidului malonic. Prin reacția (I) cu esterul metilic al acidului acrilic se obține esterul etilic al acidului β-(N-carbometoxietil) aminocapronic (II) cu randament de 95—96%.

Ciclizarea (II) în 2-propil-piperidona-4 (III) se realizează cu diferiți agenți de condensare ca etilatul de sodiu sau amidura de sodiu cu randamente de 60,4—63,2%. Reacția (III) cu acetoncianhidrina are loc la temperatura camerei cînd se obține cianhidrina (IV) cu randament de 85%. Din exinitrilul (IV), folosind ca agent de deshidratare oxiclorura de fosfor se obține cu un randament de 76,4% nitrilul (V) care este dehidrogenat prin fierbere în xilol în prezența unui catalizator de paladiu — randament 84%. Nitrilul (VI) este transformat în protionamidă cu un randament de 95,4% prin metoda cunoscută folosindu-se hidrosulfit de sodiu.

Gh. Dănilă

PROTEINASE INHIBITORS (INHIBITORI AI PROTEINAZEI), Sub redacția **H. Fritz, H. Tschesche, L. J. Greene, E. Truscheit**, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1974

Volumul cuprinde lucrările prezentate la cel de al V-lea Simpozion Bayer, desfășurat la Grosse Leder, la 16—21 octombrie 1973, care a reprezentat, simultan, și cea de-a II-a Conferință internațională pentru cercetatea inhibitorilor proteinazei.

Comunicările expuse și-au îndreptat atenția asupra următoarelor aspecte :

— au fost descrise cele mai importante grupe de inhibitori ai proteinazei ;

— au fost discutate relațiile dintre structură și funcția fiziologică ;

— au fost clarificate aspectele moleculare ale interacțiunii dintre enzime și inhibitori ; această clarificare a fost făcută pe baza datelor obținute cu radiații X pe doi complecși de cristale și aspectele moleculare au fost ilustrate prin intermediul figurilor stereo perechi. Studiile termodinamice și cinetice ale diferitelor sisteme de inhibare a enzimelor completează imaginea acestor interacțiuni specifice de tip proteină-proteină ;

— au fost descriși inhibitorii proteinazelor de tip ne-serină recent descoperiți, de exemplu enzimele sulfhidril și carboxipeptidazele ;

— s-au studiat interacțiunile inhibitorilor proteinazei în sistemele biologice ;

— studiul atent al inhibitorilor proteinazei de origine bacteriană a scos în evidență existența unei noi clase de inhibitori cu greutate moleculară mică.

Volumul este împărțit în 12 capitole *.

1. Inhibitori ai proteinazei din plasma umană.
2. Proteinazele și inhibitori ai proteinazei în procesul de fecundare.
3. Inhibitori ai proteinazei pancreatice.
4. Caracterizarea și structura noilor inhibitori.
5. Relații structură-funcție.
6. Studii fizico-chimice ale interacțiunilor enzimă-inhibitori ;
7. Aspecte moleculare ale interacțiunilor enzimă-inhibitor ;
8. Modele chimice organice și inhibitori cu greutate moleculară redusă.
9. Inhibarea proteazelor de tip neserină.
10. Evoluția specificității inhibitorilor proteinazei.
11. Proteinaze și inhibitori în sistemele biologice.
12. Discuție generală, observații.

Ortansa Fătăceanu

---

*) care tratează aspectele menționate

Separarea ocitocinei dintr-un preparat farmaceutic retrohipofizar prin metoda gel-filtrării

V. Bota, I. Màthé

Disciplina de biochimie şi chimie sanitară,
Facultatea de farmacie, Tg. Mureş

REZUMAT *S-a studiat preparatul farmaceutic „Retrohipofiza-Biofarm" (Bucureşti) prin comparaţie cu preparate farmaceutice sintetice de ocitocină. S-a realizat astfel separarea pe gel de Sephadex$_{75}$ a ocitocinei din preparatul „Retrohipofiză" şi determinarea ei cantitativă printr-o metodă spectrofotometrică.*

Ocitocina
Gel-filtrare

Într-o lucrare anterioară (1) s-a utilizat filtrarea pe gel de Sephadex G_{15} şi G_{25} pentru determinarea purităţii unor preparate farmaceutice de ocitocină sintetică. În lucrarea de faţă s-a utilizat gel-filtrarea pe Sephadex G_{75} pentru separarea şi dozarea ocitocinei dintr-un produs farmaceutic retrohipofizar preparat din glande de bovine sau porcine şi utilizat în tratamentul diabetului insipid de origine retrohipofizară. De cromatografia de partiţie s-au ocupat Yamashiro (2), Porath (3) şi alţii (4, 5), folosind solvent organic al unor hormoni peptidici, al ocitocinei şi analogi ai acesteia. În lucrarea prezentă s-a utilizat cromatografia în medii apoase.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a studiat preparatul farmaceutic „Retrohipofiza-Biofarm" (Bucureşti), în flacoane de 1 g pulbere, cu activitate vasopresoare de 1 000 U.I./g.

Pentru separarea ocitocinei s-a utilizat o coloană de gel de Sephadex G_{75} „Pharmacia" (Uppsala) cu dimensiunile arătate în tabelul I.

Tabelul I

Lungimea (cm)	Diametrul (mm)	V_e (ml)	V_t (ml)
45	17	39	90

Prepararea coloanei s-a făcut după procedeul descris de Flodin (2). Colectarea s-a făcut automat, colectorul fiind reglat pentru obținerea de probe de 2 ml.

Fluxul de curgere a fost de 2 ml/4 min. în cazul apei, respectiv de 2 ml/10 min. în cazul acidului acetic.

Pe coloană s-au aplicat 2 ml din soluția obținută prin tratarea a 0,1 g preparat cu 5 ml $H_2SO_4 10^{-2}N$. Eluarea s-a făcut cu apă.

Separarea prin eluare s-a studiat și cu acid acetic 0,2 M, după filtrare aplicîndu-se pe coloană 2 ml soluție.

S-au colectat fracțiuni de cîte 2 ml care au fost tratate cu reactiv Folin-Ciocâlteu (3). Extincțiile s-au citit la un spectrofotometru VSU-2 în domeniul de absorbție de 570 nm, folosind cuva de 2 ml. Reprezentînd în funcție de extincție volumul de eluție (Ve) s-au obținut diagramele de eluție din figurile 1 și 2.

Pentru identificarea volumului de eluție caracteristic ocitocinei și pentru determinarea ei cantitativă din preparatul farmaceutic „Retrohipofiza" s-a studiat în paralel și separarea pe Sephadex G_{75} a produselor farmaceutice de ocitocină : Richter (Budapesta), fiole de 1 ml conținînd 3 U.I./ml și de ocitocină „Galenika" (Belgrad), fiole de 1 ml conținînd 5 U.I./ml. S-au aplicat 2 ml din produsul „Richter" și 2 ml din soluția apoasă, diluată 1 : 4 din produsul „Galenika". Eluarea s-a făcut atît cu apă, cît și cu acid acetic 0,2 M, ca și în cazul preparatului „Retrohipofiza".

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În cazul folosirii apei ca eluant s-a obținut pentru preparatul „Retrohipofiza" și pentru preparatele de ocitocină „Richter" și „Galenika" curbele din fig. 1.

La examinarea curbei de eluție a produsului „Retrohipofiza" se observă mai multe maxime dintre care cel corespunzător la Ve = 92—94 s-a regăsit și în curbele de eluție ale preparatelor de ocitocină „Richter" (Ve = 90—92) și „Galenika" (Ve = 94—96). Volumul de eluție 92—94 din fig. 1 ar corespunde ocitocinei, iar maximele anterioare s-ar datora fie unor proteine cu M mai mare decît a ocitocinei, fie vasopresinei asociate cu acestea.

Folosind ca eluant acidul acetic 0,2 M s-au obținut curbele de eluție din fig. 2, pentru „Retrohipofiza", pentru ocitocina „Richter" și „Galenika".

Maximul corespunzător lui Ve = 92 din fig. 2 se poate atribui ocitocinei conținute în „Retrohipofiză", deoarece în cazul ocitocinei „Richter" acest maxim apare la Ve = 91, iar pentru ocitocină „Galenika" la Ve = 94.

Se observă că la eluarea cu acid acetic curba prezintă mai multe maxime distincte decît la eluarea cu apă și diferența dintre volumul de eluție maxim corespunzător ocitocinei din preparatele „Richter" și „Retrohipofiza" este mai mică decît în cazul folosirii apei ca eluant.

În scopul determinării cantitative a ocitocinei din preparatul retrohipofizar eluat cu acid acetic s-au colectat fracțiunile corespunzătoare la Ve = 86—96. După evaporare pe baie de apă și reluare cu apă pînă la un volum de 2 ml s-a executat reacția de culoare Folin-Ciocâlteu. Extincția a fost citită la un spectrofotometru VSU-2.

Cantitatea de ocitocină din preparatul „Retrohipofiza" s-a determinat pe baza unei curbe de etalonare. Deoarece într-o lucrare anterioară (1) am constatat că preparatul Galenika prezintă mai multe maxime și dă o reacție de culoare mai intensă cu reactivul Folin-Ciocâlteu probabil datorită prezenței și altor fracțiuni peptidice, am luat în considerare curba de etalonare obținută cu preparatul „Richter", care se prezintă unitar. Pe baza curbei de etalonare s-a determinat canti-

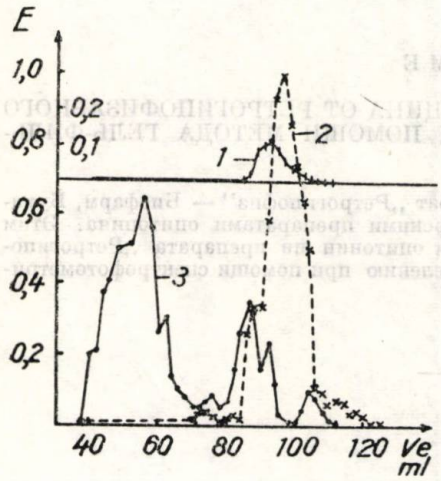


Fig. 1. — 1. Curba de eluție a preparatului de ocitocină „Richter".
2. Curba de eluție a preparatului de ocitocină „Galenika".
3. Curba de eluție a preparatului „Retrohipofiza".

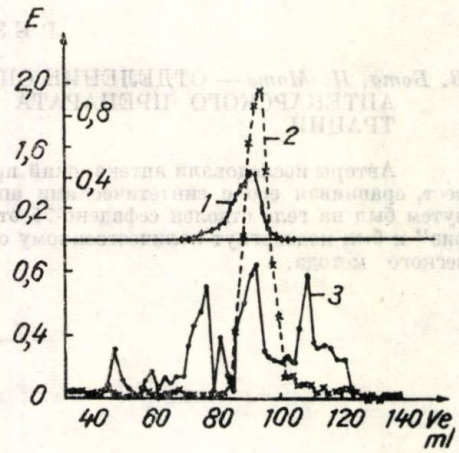


Fig. 2. — 1. Curba de eluție a preparatului de ocitocină „Richter".
2. Curba de eluție a preparatului de ocitocină „Galenika".
3. Curba de eluție a preparatului „Retrohipofiză".

tatea de ocitocină prezentă în preparatul „Retrohipofiza" care s-a găsit a fi de 0,115 g%.

În concluzie, studiul efectuat arată că folosirea Sephadexului G_{75} și eluarea cu acid acetic 0,2 M permite determinarea ocitocinei din produsul „Retrohipofiza" studiat.

BIBLIOGRAFIE

1. BOTA V., MÀTHÉ I. — *Viața med.*, 1974, 1, 85.
2. YAMASHIRO D. — *Nature (Lond.)*, 1954, 201, 76.
3. PORATH J., SCHALLY A. V. — *Endocrinology*, 1962, 70, 738.
4. DRABAREK S., VIGNEAUD V. DU — *J. Amer. chem. Soc.*, 1965, 87, 3 974.
5. JARVIS V., FERRIER B. M., VIGNEAUD V. DU — *J. biol. Chem.*, 1965, 240, 3 553.
6. FLODIN P. — *J. Chromatog.*, 1960, 3, 339.
7. GRASER H. — Biochemisches Praktikum, Ed. VEN Deutscher Verlag Wissensch. Berlin, 62, 1972.

Articol intrat în redacție la 29.I.1977

Indicele de clasificare : 615.361.814.34

SUMMARY

V. Bota, I. Màthé — SEPARATION OF OXYTOCIN FROM A PHARMACEUTICAL RETROHYPOPHYSEAL PRODUCT BY GEL-FILTRATION

A comparative study was carried out on the Romanian pharmaceutical product „Retrohipofiza" (Biofarm) and syntetic oxytocins. Oxytocin was separated from the former product by gel filtration on Sephadex 75 and determined quantitatively by spectrophotometry.

РЕЗЮМЕ

В. Бота, И. Мате — ОТДЕЛЕНИЕ ОЦИТОЦИНА ОТ РЕТРОГИПОФИЗАРНОГО АПТЕКАРСКОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДА ГЕЛЬ-ФИЛЬТРАЦИИ

Авторы исследовали аптекарский препарат ,,Ретрогипофиз'' — Биофарм, Бухарест, сравнивая его с синтетическими аптекарскими препаратами оцитоцина. Этим путем был на геле отделен сефадекс-75 отделен оцитонин из препарата ,,Ретрогипофиз'' и был подвергнут количественному определению при помощи спектрофотометрического метода.

Studiul fizico-chimic al unor medicamente psihotrope. I. Cercetarea Diazepamului de producţie românească

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, M. Macovschi

Laboratorul de chimie fizică şi coloidală, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *S-a urmărit influenţa unor factori fizico-chimici ca pH, temperatură, radiaţii U.V. şi ultrasunete asupra stabilităţii Diazepamului. Prin studii cromatografice pe strat subţire şi prin spectrofotometrie în U.V. s-au pus în evidenţă produşii de degradare a Diazepamului de producţie românească, rezultaţi în soluţii acide şi alcaline, precum şi în probele expuse acţiunii radiaţiilor U.V. S-a constatat că Diazepamul este stabil la acţiunea ultrasunetelor.*

Diazepam

Dezvoltarea continuă a cercetării, producerii şi utilizării de noi psihotrope şi, mai ales, realizarea de către industria noastră farmaceutică a unor psihotrope moderne ne-au determinat să efectuăm unele cercetări fizico-chimice asupra Diazepamului *(7-cloro-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina)* de producţie românească („Terapia", Cluj-Napoca), în vederea abordării ulterioare a cercetărilor de farmacocinetică.

Literatura de specialitate cuprinde numeroase date privind separarea, identificarea şi determinarea cantitativă a diazepamului, a altor medicamente cu structură 1,4-benzodiazepinică şi a metaboliţilor lor din medii biologice prin cromatografia pe strat subţire (1—5), prin gazcromatografie (6—17), prin spectrometria de fluorescenţă (4, 18), prin polarografie (19—24) etc.

În lucrarea de faţă se cercetează puritatea Diazepamului de producţie românească şi diferenţierea lui de alte medicamente cu structură analogă : Oxazepam, Nitrazepam, Clordiazepoxid. S-a urmărit de asemenea stabilitatea Diazepamului sub acţiunea unor factori fizico-chimici şi anume : pH, temperatură, radiaţii U.V. şi ultrasunete.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Metodele utilizate au fost : metoda spectrală în U.V. şi I.R. — folosind spectrofotometrul V.S.U. 2P şi, respectiv, U.R. — 10 Zeiss Jena — şi metoda cromatografică pe strat subţire. În determinările cromatografice s-a utilizat ca adsorbant *silicagel G. Merck*, iar sistemele de

solvenţi au fost : a) cloroform-metanol-acetat de butil (90 : 9 : 21) ; b) cloroform-etanol (87 : 3) ; c) heptan-cloroform-etanol (10 : 10 : 1) ; d) benzen-etanol-amoniac 25% (75 : 15 : 7,5) ; e) benzen-acetonă (70 : 30) ; f) cloroform-acetonă (80 : 20) ; g) acetat de etil-etanol-amoniac 25% (90 : 10 : 1).

Influenţa pH-ului s-a urmărit asupra probelor de Diazepam dizolvat în următoarele medii : apă distilată, acid clorhidric 1 n, acid sulfuric 0,1 n în etanol şi hidroxid de sodiu 1 n.

Pentru urmărirea influenţei temperaturii s-a măsurat variaţia în timp a absorbanţei — la lungimile de undă la care curba spectrală indică maxime de absorbţie — la soluţiile de Diazepam în acid clorhidric 1 n la următoarele temperaturi : 22°, 37°, 65° şi 85°C.

Acţiunea radiaţiilor U.V. s-a urmărit asupra soluţiilor injectabile de Diazepam expuse timp de două ore radiaţiilor emise de o lampă Wood.

Pentru urmărirea acţiunii ultrasunetelor s-a utilizat un aparat U.L.A. 250. Probele de Diazepam au fost studiate în soluţie etanolică şi în acid clorhidric 2 n. Soluţia etanolică a fost iradiată 30 de minute la 25°C, 150 mA şi 1,35 KV, iar soluţia acidă 15 minute la 40°C, 160 mA şi 1,52 KV.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Diazepamul de producţie românească s-a comportat cromatografic ca substanţă pură. În tabelul I se prezintă valorile $R_f \times 100$ ale acestuia în sistemele *a-d*, alături de ale analogului Valium (La Roche).

Tabelul I

Proba	Val. $R_f \times 100$ în sistemele			
	a	b	c	d
Diazepam substanţă („Terapia")	72	89	43	98
Diazepam comprimate („Terapia")	72	89	43	98
Valium („La Roche")	72	90	43	99

Curbele spectrale în U.V. şi I.R. ale celor trei probe cuprinse în tabelul I prezintă caracteristici identice.

Tabelul II

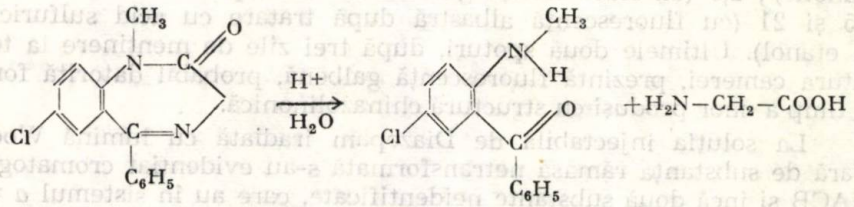
Proba	Valori $R_f \times 100$ în sistemele					
	a	b	c	e	f	g
Diazepam	72	90	43	60	71	94
Oxazepam	51	31	13	25	26	71
Nitrazepam	65	46	20	37	40	94
Clordiazepoxid	55	32	18	10	12	68

Sistemele : *a, b, c, e, f* şi *g* au permis separarea Diazepamului de celelalte benzodiazepine luate în studiu. Rezultatele obţinute sînt prezentate în tabelul II.

Aşa cum se observă din tabelul II, sistemele *e* şi *f* au permis separarea netă a celor patru benzodiazepine, celelalte sisteme permiţînd numai separări parţiale.

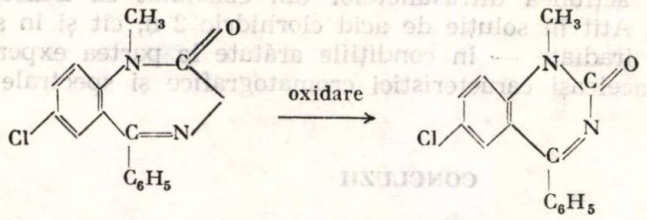
Soluţia de diazepam în acid clorhidric 1 n este destul de stabilă, variaţia absorbţiei la 242, la 286 şi la 360 nm scăzînd cu aproximativ 10% după menţinerea timp de 10 zile la temperatura camerei, cînd se evidenţiază cromatografic *2-metilamino-5-clor-benzofenona* (MACB), formată în urma reacţiei (1) :

a)



În proba cu acid sulfuric 0,1 n în etanol s-a evidenţiat cromatografic *1-metil-4-fenil-6-clor-2-chinazolinona* — la $R_f \times 100$ 3,5 în sistemul *a*, cu fluorescenţă galbenă în U.V. şi cu o maximă de absorbţie la 365 nm după eluare cu etanol — formată conform reacţiei (17) :

b)



În plus s-au identificat : Oxazepamul — $R_f \times 100 = 50$ — şi MACB — $R_f \times 100 = 100$ în sistemul *a*. Au mai fost evidenţiate, cu acelaşi sistem de solvenţi — încă două substanţe neidentificate de noi : una la $R_f = 0$, a cărei curbă spectrală prezintă un umăr la 275 nm şi alta la $R_f \times 100 = 5{,}2$, colorată în brun, cu maximă de absorbţie la 316 nm. Ultimele trei substanţe absorb destul de intens în regiunea cu maximă de absorbţie a chinazolinonei şi prezenţa lor alături de aceasta ar putea să interfere în determinarea cantitativă indirectă a Diazepamului, sub formă de chinazolinonă.

În soluţie apoasă, la temperatura camerei, Diazepamul este foarte stabil, absorbţia la 314 nm rămînînd practic constantă timp de 20 de zile.

În soluţie de hidroxid de sodiu 1 n, Diazepamul se descompune în produşi neidentificaţi de noi cromatografic. Soluţia proaspăt preparată prezintă o maximă de absorbţie la 248 nm şi un umăr la 314 nm. După fierbere timp de două minute, absorbţia la 248 nm scade cu aproximativ 25%, iar umărul de la 314 nm nu se mai observă.

Urmărind influenţa temperaturii asupra stabilităţii, s-a constatat că în acid clorhidric 1 n, la 22°C şi la 37°C, absorbţia Diazepamului la 242 nm, la 286 şi la 360 nm este practic constantă timp de două ore. La 65°C absorbţia scade cu aproximativ 25% după două ore. La 85°C scăderea absorbţiei este de aproximativ 40% după două ore. De menţionat că în apă distilată Diazepamul este practic stabil timp de două ore, chiar la 65°C.

Conform unor indicații din literatură (1, 14) Diazepamul se determină cantitativ indirect, sub formă de MACB, formată prin hidroliză în HCl 4 n la fierbere timp de 60 de minute. În cercetările noastre, într-o probă prelucrată în aceste condiții, s-au evidențiat cromatografic în sistemul *a*, pe lîngă spotul majoritar corespunzător MACB, cantități mici de Oxazepam și încă patru compuși neidentificați de noi. Ultimii patru compuși au următoarele valori $R_f \times 100$: zero (cu fluorescență bleu în U.V. și cu maxime de absorbție la 218 și 263 nm în eluatul etanolic) ; 2,5 (cu fluorescență galbenă în U.V., probabil chinazolinona) ; 8,5 și 21 (cu fluorescență albastră după tratare cu acid sulfuric 10% în etanol). Ultimele două spoturi, după trei zile de menținere la temperatura camerei, prezintă fluorescență galbenă, probabil datorită formării în timp a unor produși cu structură chinazolinonică.

La soluția injectabilă de Diazepam iradiată cu lumină Wood, în afară de substanța rămasă netransformată s-au evidențiat cromatografic : MACB și încă două substanțe neidentificate, care au în sistemul *a* următoarele valori $R_f \times 100 : 30$ (reacție pozitivă cu reactivul Dragendorff, verde de bromcrezol, diclorchinonclorimida etc.) și 59 (fluorescență bleu în U.V. după tratare cu acid sulfuric, care devine roșie după trei zile de repaus la temperatura camerei).

Referitor la acțiunea ultrasunetelor am constatat că Diazepamul este foarte stabil. Atît în soluție de acid clorhidric 2 n, cît și în soluție etanolică, probele iradiate — în condițiile arătate la partea experimentală — prezintă aceleași caracteristici cromatografice și spectrale ca și probele martor.

CONCLUZII

— Diazepamul de producție românească se prezintă ca substanță pură, avînd o comportare cromatografică și spectrală identică aceleia a produsului Valium (La Roche).

— S-au precizat cîteva sisteme de solvenți care permit separarea cromatografică a Diazepamului de alte trei benzodiazepine : Oxazepam, Nitrazepam și Clordiazepoxid.

— S-a constatat că în soluție de acid clorhidric 4 n, precum și în soluție de acid sulfuric 0,1 n în etanol, sau în soluție de hidroxid de sodiu 1 n, Diazepamul se descompune, cu formarea mai multor produși de reacție.

— În apă distilată Diazepamul este stabil două ore pînă la 65°C.

— S-a identificat MACB printre produșii de descompunere a Diazepamului din soluții injectabile sub acțiunea radiațiilor U.V.

— Diazepamul este stabil la acțiunea ultrasunetelor.

BIBLIOGRAFIE

1. LAFARQUE P., PONT P., MEUNIER J. — *Ann. pharm. franç.*, 1970, *28*, 5, 343.
2. DE SILVA J. A. F., KOECHLIN B. A., BADER G. — *J. pharm. Sci.*, 1966, *55*, 692.
3. SCHWARTZ M. A. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1965, *149*, 3, 423.

4. DE SILVA J. A. F., MUNNO N., STROJNY N. — *Ann. Chim.*, 1973, *45*, 4, 665.

5. SCHWARTZ M. A., VANE F. N., PONTA E. — *J. med. pharm. Chem.*, 1968, *11*, 4, 770.

6. DE SILVA J. A. F., MUNNO N., WEINFELD R. E. — *J. pharm. Sci.*, 1973, *62*, 3, 499.

7. VANDER E., KLEIJN K., KUSSUM J. M. — *Acta pharmacol. (Kbh.)*, 1971, *29*, 3, 109.

8. MALLACH H. J., RUPP J. M., MOSSMAYER A. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1973, *23*, 4, 614.

9. ZINGALES I. — *J. Chromat.*, 1971, *61*, 2, 237.

10. MARCUCCI O. — *J. Chromat.*, 1968, *37*, 318.

11. SCOTT C. G. — *J. chromat. Sci.*, 1970, 8, 446.

12. WEBER J. — *J. pharm. Sci., 1976, 61*, 11, 1 797.

13. LAFARQUE P. — *J. Chromat.*, 1968, *37*, 318.

14. DE SILVA J. A. F., MARTON A., SCHWARTZ M. A. — *Ann. Chim.*, 1964, *36*, 10, 2 099.

15. LAFARQUE P. — *J. Chromat.*, 1971, *62*, 3, 423.

16. SHIEGO O. — Ger. Offen, 1973, 2, 229, 487, ClC6, 7d, 4 ian. Jap. Appl. 7 144, 059, conf. *C. A.* 79, 13, 84 457 a.

17. DE SILVA J.A.F., PUGLISSI C. — *Ann. Chim.*, 1970, *42*, 14, 1 725.

18. RIEDER L. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1973, *23*, 2, 207.

19. CLIFFORD J. M., SMYTH W. F. — *Press. Z. Anal. Chem.*, 1973, *264*, 149.

20. JACOBSEN E., ROJAHN R., JACOBSEN T. V. — *Anal. Chem. Acta.*, 1973, *64*, 473.

21. HALVARSEN S., JACOBSEN E. — *Anal. Chem. Acta*, 1972, *59*, 127.

22. JACOBSEN E., JACOBSEN T. V. — *Anal. Chem. Acta*, 1971, *55*, 293.

23. JACOBSEN E., JACOBSEN T. V. — *Anal. Chem. Acta*, 1972, *60*, 472.

24. STEROSCIK R., PROCHOWSKA I. — *Farm. pol.*, 1971, *27*, 533.

Articol intrat în redacție la : 9.IX.1977.

Indicele de clasificare : 615.789 Diazepam

SUMMARY

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, M. Macovschi — PHYSIGOCHEMICAL STUDY OF SOME PSYCHOTROPIC DRUGS. I. INVESTIGATION OF THE ROMANIAN PRODUCT DIAZEPAM

Investigations were carried out on the influence of certain physicochemical factors, such as pH, temperature, UV light and ultrasounds, on the stability of Diazepam. Thin layer chromatography and spectrophotometry in UV light revealed the presence of Diazepam degradation products resulting in acid and alkaline solutions and in the samples exposed to UV light. Diazepam was stable under the action of ultrasounds.

РЕЗЮМЕ

Ирина Предеску, Параскива Бырзэ, М. Маковский — ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. СООБЩЕНИЕ I. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТА „ДИАЗЕПАМ" РУМЫНСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Авторы исследовали влияние некоторых физико-химических факторов — pH, температура УФ-облучеиня и ультразвук — на стабильность Диазепама. При помощи тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии УФ были выявлены продукты расщепления Диазепама румынского производства, полученные в кислых и щелочных растворах, а также и препараты, подвергшиеся действию облучений УФ. Было установлено, что Диазепам оказывается стабильным к действию ультразвука.

Determinarea flavonoidelor în plantele Alchemilla mollis (Buser) Rothm şi Alchemilla vulgaris L.

L. Tuka, M. Tămaş

Disciplina de botanică farmaceutică (prof. consultant: dr. doc. **T. Goina**), Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT *În frunzele şi florile acestor specii de* Alchemilla *s-a pus în evidenţă, pentru prima dată, leucocianidină, substanţă care are o acţiune deosebit de favorabilă asupra rezistenţei capilare. S-au dozat glicozidele flavonice şi leucocianidina în frunzele şi florile acestor specii, recoltate la altitudini şi date diferite. Leucocianidina apare în flori cînd stadiul de înflorire ajunge la 75% şi atinge concentraţia maximă după completa înflorire: 3,41% la* A. mollis *(B.) Rothm şi 0,98% la* A. vulgaris *L. (la Cluj-Napoca, altitudine 363 m). În frunze leucocianidina se găseşte numai în urme.*

În flori glicozidele flavonice ating concentraţia maximă la 75—90% înflorire, iar la frunze există mai multe maxime. Rezultate: a) A. mollis *(B.) Rothm: în flori — 4,64 g%, în frunze — 2,66 g% (la Cluj-Napoca); în flori — 5,12 g%, în frunze 2,76 g% (la Predeal, 1 100 m);* b) A. vulgaris L.: *în flori — 1,95 g%, în frunze 2,21 g% (la Cluj-Napoca); în flori — 0,98 g%, în frunze — 2,51 g% (la Rogojel, 920 m).*

În rizomi s-a evidenţiat un compus neflavonoidic, cu Rf = 0,85 în cromatografie pe hîrtie (Whatman 1), în sistemul n-BuOH-acid acetic-apă (4 : 1 : 5), care se colorează în violet cu amoniac.

Plante
Flavone

Speciile de *Alchemilla*, multă vreme în atenţia alchimiştilor (de unde provine şi denumirea lor), au avut de-a lungul timpului multiple întrebuinţări terapeutice în medicina populară. Iarba de creţişoară a fost întrebuinţată empiric mai ales în combaterea diferitelor hemoragii interne şi externe, fără însă să se cunoască principiul activ căruia i se datorează această acţiune. Experimentările clinice, începute de Goina T. şi colab. (1, 2) asupra extractului fluid de *A. vulgaris* L. şi continuate de noi cu cel de *A.mollis* (B.) Rothm. (7), au dovedit proprietăţile antihemoragice deosebite ale acestora. Cercetările efectuate de noi au permis constatarea că aceste extracte administrate *per oral* produc la om o scădere a timpului de sîngerare şi a celui de coagulare (7).

Se ştie că flavonoidele, printre alte acţiuni farmacologice, influenţează favorabil rezistenţa şi permeabilitatea capilară (3, 4). Dintre flavonoide cea mai importantă acţiune capilară o au derivaţii de 3, 4-dihidroxi-

flavan, în special leucocianidina, la care, după Masquelier (citat de 4), efectul de mărire a rezistenței capilare se produce după doze de ordinul miligramelor, în timp ce la alte flavonoide acest efect apare la doze mult mai mari. În afară de aceasta, după Parrot și Canu (citați de 4), la leucocianidină reacția vasculară este absolut specifică, bifazică : după o doză unică se produce o creștere inițială, trecătoare a rezistenței capilare, după care urmează o creștere continuă, mai puternică și de mai lungă durată. La celelalte flavonoide creșterea rezistenței capilare este monofazică.

În diverse specii de *Alchemilla* s-au identificat diferite flavonoide, ca : quercetin-triglucozid și quercetin-3-ramnodiglucozid (6) ; în frunzele și florile de *A. mollis* (B.) Rothm. Fuchs (citat de 5) a pus în evidență kempferol, quercetol și hiperozid, iar în frunze astragalin ; același autor, în florile de *A. vulgaris* L., a găsit kempferol și kempferol-ramnoglucozid.

Cunoscînd importanța farmacologică a flavonoidelor, ne-am propus să cercetăm cromatografic prezența lor și să efectuăm dozarea în frunzele și florile celor două specii de *Alchemilla* luate în studiu, urmărind acumularea lor în aceste organe în funcție de locul (altitudinea) și data recoltării și a stadiului de înflorire.

MATERIAL ȘI METODĂ

Materialul studiat, recoltat în anul 1976, provine atît din flora spontană, cît și din cea cultivată. Din flora cultivată recoltarea s-a făcut la Cluj-Napoca (altitudine 363 m) din două culturi de *A. mollis* (B.) Rothm., dintre care una provenită de la Predeal, și una de *A. vulgaris* L., cultivate în condiții identice. Din flora spontană specia *A. mollis* (B.) Rothm. a fost recoltată în împrejurimile Predealului la două altitudini diferite : 1 100 m (Cioplea) și 1 150 m (Clăbucet), iar specia *A. vulgaris* L. la Rogojel (Munții Apuseni, 920 m) și la Vatra Dornei (807 m).

La florile și frunzele provenite din culturi am urmărit și influența luminii asupra formării flavonoidelor, întrucît o parte din ele a fost mai mult expusă razelor solare. La specia *A. vulgaris* L. am dozat glicozidele flavonice atît în frunzele atacate de ciuperca parazită *Sphaerotheca macularis* (Wallr.) Jacz. (făinare, familia *Erysiphaceae),* cît și în cele sănătoase.

Materialul recoltat a fost uscat la temperatura camerei și pulverizat cu o moară electrică. Înainte de a efectua determinări, drogurile pulverizate au fost degresate cu cloroform într-un aparat de extracție continuă. Flavonoidele au fost extrase din droguri cu metanol pînă la epuizare, iar soluțiile metanolice obținute au servit la determinările calitative și cantitative ale glicozidelor flavonice.

Pentru obținerea agliconilor din glicozide, soluțiile metanolice au fost tratate cu HCl 20% și menținute pe baie de apă timp de 40 minute. Din soluțiile obținute, agliconii flavonici au fost extrași în pîlnia de separare cu eter etilic, iar antocianidina formată din leucoantocianidină, cînd a fost cazul, cu n-butanol.

La cercetarea glicozidelor flavonice s-a utilizat cromatografia pe strat subțire de poliamid în sistemele de solvenți : apă-etanol-metil-etil-cetona-acetil-acetona (9 : 3 : 3 : 1) și metanol, precum și cea pe strat subțire de silicagel G. în sistemul acetat de etil-metanol-apă (100 :16,5 : 13,5), folosind ca substanță etalon rutina. Pentru identificarea agliconilor s-a

utilizat cromatografia pe hîrtie (Whatman 1) în sistemele Forestal: apă-acid acetic-acid clorhidric (10 : 30 : 3) şi n-butanol-acid acetic-apă (4 : 1 : 5), folosind ca substanţe etalon quercetolul şi kempferolul.

Dozarea glicozidelor flavonice s-a făcut după metoda fotocolorimetrică descrisă în FR IX la *Cynarae Folium* (10), folosind fotocolorimetrul Lange cu filtrul albastru, iar rezultatele au fost exprimate în rutină. Dozarea leucoantocianidinei s-a efectuat după o metodă fotocolorimetrică descrisă de Jay (11), folosind aparatul Spekol.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din cercetarea cromatografică a glicozidelor flavonice a reieşit că cele două specii de *Alchemilla* studiate nu conţin rutină.

Prin cromatografie pe hîrtie am pus în evidenţă în florile şi frunzele ambelor specii de *Alchemilla* kempferol, quercetol şi leucocianidină, care pe cromatogramă apare ca cianidină (fig. 1).

Rezultatele determinărilor cantitative ale glicozidelor flavonice şi leucocianidinei în cele două specii studiate sînt redate în tabelele I şi II.

Analizînd datele prezentate în tabele, se observă, că atît glicozidele flavonice, cît şi leucocianidina se găsesc în proporţii mai mari în specia *A. mollis* (B.) Rothm. În flori, glicozidele flavonice ating cea mai mare

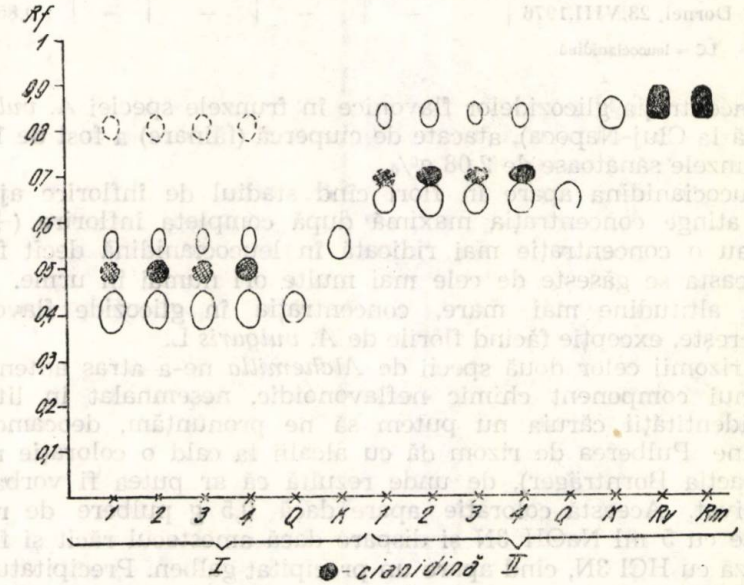


Fig. 1 — Cromatograma pe hîrtie a agliconilor flavonici şi leucoantocianidinei din frunzele şi florile speciilor *Alchemilla vulgaris* şi *Alchemilla mollis* şi a unui compus neflavonoidic din rizomii acestor specii. *I* — sistemul Forestal agliconi; *II* — sistemul n-butanol-acid acetic-apă (4 : 1 : 5); *1* — *A. vulgaris* frunze (limb); *2* — *A. vulgaris* flori; *3* — *A. mollis* frunze (limb); *4* — *A. mollis* flori; *R. v.* — rizomi de *A. vulgaris*; *R. m.* — rizomi de *A. mollis*.

concentrație înainte de completa lor înflorire (75—90% înflorire), iar la frunze există cel puțin două maxime, una la începutul înfloririi și alta după completa înflorire (+100%). Conținutul în glicozide flavonice la specia *A. mollis* (B.) Rothm. este în general mai mare în flori decît în frunze, în schimb la specia *A. vulgaris* L. situația este inversă.

Tabelul I

Conținutul în glicozide flavonice și leucocianidină în frunzele bazale și florile speciei *A. vulgaris* L.

Nr. crt.	Locul și data recoltării	Regimul de lumină	Stadiul înfloririi	Flori		Frunze (limb)	
				glicozide flavonice rutină g%	L.C. g‰	glicozide flavonice, rutină g%	L.C. g‰
			cultivată				
1	Cluj-Napoca 20.V.1976	umbră	10%	1,23	—	1,25	—
		soare	60%	1,50	—	2,21	—
2	Cluj-Napoca 30.V.1976	umbră	75%	1,95	0,45	1,31	—
		soare	100%	1,05	0,95	1,75	—
3	Cluj-Napoca, 9.VI.1976	—	+100%	0,92	0,98	1,95	0,26
			spontană				
4	Rogojel 14.VI.1976	—	60%	0,98	—	2,51	—
5	Vatra Dornei, 23.VIII.1976	—	—	—	—	0,85	—

LC = leucocianidină

Concentrația glicozidelor flavonice în frunzele speciei *A. vulgaris* L. (recoltată la Cluj-Napoca), atacate de ciupercă (făinare) a fost de 1,70 g%, iar în frunzele sănătoase de 2,08 g%.

Leucocianidina apare în flori cînd stadiul de înflorire ajunge la 75% și atinge concentrația maximă după completa înflorire (+100%). Florile au o concentrație mai ridicată în leucocianidină decît frunzele, unde aceasta se găsește de cele mai multe ori numai în urme.

La altitudine mai mare, concentrația în glicozide flavonice în general crește, excepție făcînd florile de *A. vulgaris* L.

În rizomii celor două specii de *Alchemilla* ne-a atras atenția prezența unui component chimic neflavonoidic, nesemnalat în literatură, asupra identității căruia nu putem să ne pronunțăm, deocamdată, cu certitudine. Pulberea de rizom dă cu alcalii la cald o coloratie roșie-vișinie (reacția Bornträger), de unde rezultă că ar putea fi vorba de un antraderivat. Această coloratie apare dacă 0,5 g pulbere de rizom se încălzește cu 5 ml NaOH 3N și dispare dacă amestecul răcit și filtrat se acidulează cu HCl 3N, cînd apare un precipitat galben. Precipitatul extras în pîlnia de separare cu benzen sau eter etilic dă o soluție galbenă. Cu această soluție obținută am efectuat trei încercări : a) dacă 4 ml soluție benzenică se agită cu 2 ml NH_3 3N (sau NaOH 3N), stratul superior benzenic se decolorează, iar stratul inferior amoniacal se colorează în roz-violet ; b) dacă pe o hîrtie de filtru înmuiată în soluția benzenică se pune o picătură dintr-o soluție de $AlCl_3$ și se ține deasupra unei sticle cu amoniac concentrat, apare o pată roz-violetă [în aceleași con-

Tabelul II

Conținutul în glicozide flavonice și leucocianidină în frunzele bazale și florile speciei *A. mollis* (Buser) Rothm.

Nr. crt.	Locul și data recoltării	Regimul de lumină	Stadiul înfloririi	Flori		Frunze (limb)	
				glicozide flavonice rutină g%	LC g‰	glicozide flavonice, rutină g%	LC g‰
			cultivată				
1	Cluj-Napoca (Pr.) 20.V.1976	—	—	—	—	2,65	—
2	Cluj-Napoca (Pr.) 30.V.1976	umbră	boboc	2,66	—	2,48	—
		soare	10%	1,83	—	1,95	—
3	Cluj-Napoca (Pr.) 9.VI.1976	umbră	25%	2,33	—	2,38	—
		soare	50%	1,91	—	1,81	—
4	Cluj-Napoca (Pr.) 23.VI.1976	—	90%	4,64	2,25	2,01	—
5	Cluj-Napoca (Pr.) 3.VII.1976	—	+100%	4,62	3,41	2,26	—
6	Cluj-Napoca 30.V.1976	soare	25%	2,06	—	1,33	—
7	Cluj-Napoca 9.VI.1976	soare	75%	4,57	0,80	2,61	—
8	Cluj-Napoca 23.VI.1976	soare	+100%	3,21	1,95	2,66	0,32
			spontană				
9	Cioplea 6.VII.1976	—	50%	5,12	—	2,76	—
10	Clăbucet 4.VIII.1976	—	90%	3,21	1,98	2,03	0,34

LC = leucocianidină
Cluj-Napoca (Pr.) = plantă adusă de la Predeal și plantată la Cluj-Napoca.

diții alizarina dă o pată roșie (9)] ; c) prin cromatografia pe hîrtia Whatman 1 în sistemul n-BuOH-Acid acetic-apă (4 : 1 : 5) se obține un spot galben în lumina vizibilă și roz-violet în U.V., cu Rf = 0,85 ; prin expunere la vapori de amoniac se obține un spot violet, care dispare după un timp ; dacă înainte de tratare cu amoniac cromatograma se pulverizează cu soluție alcoolică de $AlCl_3$ 2,5%, coloratia violetă rămîne persistentă. Din această comportare față de alcalii rezultă să ar putea fi vorba de o chinonă (12).

CONCLUZII

1. Prin cercetare cromatografică am pus în evidență pentru prima dată prezența leucocianidinei în frunzele și florile speciilor *A. vulgaris* L. și *A. mollis* (Buser) Rothm. și am confirmat prezența în aceste organe a quercetinei și kempferolului.

2. Concentrația în glicozide flavonice și leucocianidină este mai ridicată în specia *A. mollis* (B.) Rothm. Leucocianidina apare în flori cînd stadiul de înflorire ajunge la 75% și atinge concentrația maximă după completa înflorire, iar în frunze se găsește numai în urme.

3. La altitudine mai mare, concentrația glicozidelor flavonice în cele două specii de *Alchemilla* este în general mai mare.

4. Frunzele atacate de ciuperca parazită *Sphaerotheca macularis* (Wallr.) Jacz. conțin o cantitate mai mică de glicozide flavonice decît cele sănătoase.

BIBLIOGRAFIE

1. GOINA T., RADU A., ANDRONESCU ECAT., BEU A., HODIȘAN VIORICA — *Clujul med.*, 1964, 2—3, 142—147.
2. PETCU P., GOINA T., RADU A., ANDRONESCU ECAT. — *Clujul med.*, 1972, *45*, 457—464.
3. CUCU V. — Farmacognozie, vol. I, Lito-I.M.F., Cluj-Napoca, 1972.
4. GABOR M. — Abriss der Pharmakologie von Flavonoiden, Akadémiai Kiadó, Budapesta, 1975.
5. BANDIUKOVA V. A. — Rastitelnîe resursî, 1969, 5 (4), 595.
6. BODEA C. — Tratat de biochimie vegetală, vol. II, Ed. Academiei R.S.R., București, 1965.
7. TUKA L., CĂRĂIAN V. — Considerații asupra efectului antihemoragic al extractelor fluide de *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. și *Alchemilla vulgaris* L (crețișoara) în obstetrică-ginecologie, comunicare prezentată la Conferința națională de obstetrică-ginecologie, Sovata-Băi, 29.V.1976.
8. LUCKNER M. — Prüfung von Drogen, VEB G. Fischer Verlag, Jena, 1966.
9. RIPAN R., POPPER E., LITEANU C. — Chimie analitică calitativă, Ed. didactică și pedagogică, București, 1963.
10. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Ed. medicală, București, 1976.
11. JAY M. — Contribution biochimique à la connaissance taxinomique et phylogénétique des *Saxifragacees* et familles affines, teză de doctorat, Facultatea de științe, Lyon. 1969.
12. HARBORNE J. B. — Biochemistry of phenolic compounds, Academic Press, Londra-New York, 1964.
13. HARBORNE J. B. — Comparative biochemistry of the flavonoids, Academic Press, Londra — New York, 1967.
14. GEISSMAN T. A. — The chemistry of flavonoid compounds, Pergamon Press, Oxford-Londra-New York-Paris, 1962.
15. TĂMAȘ M. — *St. Cerc. Biochim.*, 1973, *16*, 1, 71—81.
16. TĂMAȘ M. — *St. Cerc. Biochim.*, 1976, *19*, 1, 113—119.
17. COICIU EVD., RACZ G. — Plante medicinale și aromatice, Ed. Academiei R.S.R., București, 1962.

Articol intrat în redacție la : 18.XII.1976

Indicele de clasificare : 615.32 Alchemilla

SUMMARY

L. Tuka, M. Tămaș — DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN ALCHEMILLA MOLLIS (BUSER) ROTHM. AND ALCHEMILLA L. (LADY'S MANTLE)

For the first time, in Alchemilla leaves and flowers evidence was found of the presence of leucocyanidin, a substance with a particularly favourable action on capillary resistance.

Flavon glycosides and leucocyanidin were determined in the leaves and flowers of these species, picked at different altitudes and different dates. Leucocyanidin was found in the flowers when about 75 per cent were blooming and reached a peak concentration when in full flower : 3.41% in *A. mollis* and 0.98% in *A. vulgaris* (at an altitude of 363 m, in Cluj-Napoca). Only traces of leucocyanidine were found in the leaves.

Flavon glycosides reached a peak concentration when flowering was not yet complete (75 to 90 per cent), with varied concentrations in the leaves. Results : (a) *A. mollis*, flowers 4.64 g%, leaves 2.66 g% (Cluj-Napoca) ; flowers 5.12 g%, leaves 2.76 g% (Predeal, 1 100 m) ; (b) *A. vulgaris*, flowers 1.95%, leaves 2.21 g% (Cluj-Napoca) ; flowers 0.98 g%, leaves 2.51 g% (Rogojel, 920 m).

In the rhizome a non-flavonoid compound was found, Rf = 0.85 on paper chromatography (Whatman 1), in the n-BuOH-acetic acid-water (4 : 1 : 5) system, staining violet with ammonia.

SUMARUL

pe probleme al revistei „Farmacia" pe anul 1977

Pag.

I. TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

I. Ban, Gh. Suciu, V. Filipaş, L. Ilea, E. Bergner, L. Pop, E. Făgărăşan — *Cercetări referitoare la comportarea ampicilinei în baze cu excipienţi hidrofili* 17

Adriana Popovici — *Modificarea permeabilităţii cutanate după aplicarea preparatelor dermice. Nota IV. Acţiunea unguentelor cu hormoni* . 25

E. Puşcaru, Silvia Boteanu, Dorina Ţuchel, I. San Marina — *Pansament fluid antiseptic spray şi gel-unguent pentru arsuri şi plăgi* 89

Petra Ban, Lucia Levente, Ştefania Mutu — *Incompatibilităţile antibioticelor cu soluţii injectabile, administrate în soluţii perfuzabile. Nota I* . 155

D. Mondiu, M. Boteanu — *Studiul stabilităţii soluţiilor injectabile de clorhidrat de tiamină 2,5 şi 5% (specialităţi farmaceutice româneşti)* . . 159

BOTANICĂ — FARMACOGNOZIE

I. Ciulei, Engletina, Pelegrino Felicia Ştefănescu — *Cercetări privind acţiunea extractelor de Ulothrix implexa anupra germinaţiei cariopselor şi alungirii rădăcinilor embrionare de Triticum vulgare Vill* 1

I. Ciulei, Engletina Pelegrino — *Contribuţii la studiul conţinutului în vitaminele C, B_1 şi PP ale algei Ulothrix implexa* 65

Lucreţia Istrătescu Guţi — *Conţinutul în acid ascorbic al plantelor din ordinul Rosales şi Leguminosales* 119

L. Tuka, M. Tămaş — *Determinarea flavonoidelor în plantele Alchemilla mollis (Buser) Rothm* şi *Alchemilla vulgaris L (creţişoara)* 247

CHIMIE

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *Noi derivaţi din seria 2 (benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor cu activitate biologică. Nota I* 7

V. Zotta, L. Avram, Ana Berechet-Păun, Ileana Chiriţă, Maria Neacşu — *Cercetări în seria 4-chinazolonelor. Amide N-aril substituite ale acidului 2-metil-4-chinazolonil (3)-acetic* 13

Gh. Zuchi, Gh. Morait — *Contribuţii la dozarea ionului Cu^{2+}. O nouă metodă absorbţiometrică folosind ca reactiv esterul monoetilic al acidului α-propilamino-o-hidroxibenzilfosforic, IV* 37

Florica Dima, Maria Stan, Camelia Ghimicescu — *Metavanadatil reactiv de precipitare a fenotiazinelor* 47

Agnes Blaszek-Bodo, Maria Vernes, A. Szurkos — *Coloranţii o- şi p-hidroxistirilcianinici. Noi indicatori în titrările proteolitice neapoase. II. Dozarea unor medicamente cu caracter acid în mediu neapos, în prezenţa indicatorilor o- şi p-hidroxistirilcianinici* 53

D. Oţeleanu, Maria Agneş Dimitriu — *Contribuţii la studiul spectrelor în I.R. ale unor derivaţi ai 1, 3, 4-tiadiazolului. Nota II* 69

V. Zotta, Margareta Popescu, Georgeta Coca, Violeta Lupu, Amelia Nica — *Noi cercetări în seria derivaţilor acidului nicotinic* 75

Pag.

I. Grecu, Dudutz Gyöngyi — *Studiul fizico-chimic al interacțiunii dintre acidul boric și unele antibiotice* 81
R. Vasiliev, Ștefania Enache, T. Constantinescu — *Contribuții privind aplicațiile cromatografiei pe strat subțire în domeniul unor derivați fenotiazinici* 95
Silvia Creangă, Gh. Zuchi, Gh. Morait — *Studii analitice privind instituirea de noi metode de analiză a pirazinamidei. Nota II* 113
Al. Missir, C. Miu; E. Cionga — *Cercetări în seria acizilor alcoxi-benzici, 1, 3, 4, 5-trimetoxibenzoiltioureid* 123
V. Zotta, Margareta Popescu, Al. Missir, Jeana Soare, Victoria Căpitănescu, Viorica Predescu, Elena Dicu, Maria Neacșu — *Cercetări în seria piperazinei. Noi derivați acilați ai N-fenilpiperazinei* 129
A. Airinei, N. Oiță — *Reacții de oxidare și tioalchilare a fenotiazinei II. Studiul spectral al oxidării fenotiazinei cu amestecul acid sulfuric concentrat-dimetilsulfoxid* 149
I. Grecu, Tyen Quang — *Complecși anionici ai Te (IV) în analiza și controlul medicamentelor (III). Hexacloroteluratii (IV) în analiza în controlul unor alcaloizi* 193
V. Bota, I. Màthé — *Separarea ocitocinei dintr-un preparat farmaceutic retrohipofizar prin metoda gel-filtrării* 237
R. Vasiliev, Stefania Enache, T. Constantinescu — *Contribuții privind aplicațiile cromatografiei pe strat subțire în domeniul derivaților fenotiazinici. II. Procedee cromatografice combinate cu microreacțiile redox și analiza spectrală în U.V.* 211
Irina Predescu, Paraschiva Bârză, M. Macovschi — *Studiul fizico-chimic al unor medicamente psihotrope I. Cercetarea Diazepamului de producție românească* 241
V. Zota, Ana Berechet-Păun, Ileana Chiriță, Al. Missir, Maria Neacșu — *Cercetări în seria 4-chinazolonelor. Nota II. Amide N-substituite ale acidului 2-metil-4-chinazolon-3 (il) acetic* 207
Laurența Petroniu, Crina Popa, Gh. Morait — *Contribuții la determinarea cantitativă a Romerganului. Nota I* 229

ȘTIINȚE BIOLOGICE

Aura Cicotti — *Petasites kablikianus Tausch și P. Albus (L). Cercetări farmacologice* 43
Aura Cicotti — *Petasites kablikinanus Taursch și Patasites albus* L. *Acțiunea antispastică in vitro* 107
Gh. Nuță, St. Tămășdan, Maria Șeicaru — *Analiza cromatografică și electroforetică a adenozintrifosfatului tetrasodic și disodic* 137
Aura Cicotti, Irina Bucurescu — *Asupra mecanismului acțiunii antispastice a principiilor din speciile genului Petasites* 175
V. Stroescu, Al. Granici — *Cercetări experimentale privind acidul metiazinic și benorilatul, noi antiinflamatorii nesteroidiene* 181
St. Tămășdan, Gh. Nuță, Denisa Mihele — *Influența imediată a hormonilor corticosteroizi asupra acizilor nucleici și Mg^{2+}, Na^{+}, K^{+}, adenozintrifosfatazei hepatice* 201
Elena Cristea, Lucia Murgu, Aurelia Cristea, Gh. Zuchi — *Cercetări farmacodinamice privind unii esteri α-amino-alchilfosforici și acizi arilozofosforici IX* 221

INDEXUL DE AUTORI AL REVISTEI „FARMACIA“ PE ANUL 1977

A

Airinei A. — 149
Antonescu Vasilica — 33
Avram L. — 13

B

Ban I. — 17
Ban Petra — 155
Bârză Paraschiva — 241
Berechet-Păun Ana 13, 207
Bergner E. — 17.
Blaszek-Bodo Agnes — 53
Bota V. — 237
Boteanu M. — 159
Boteanu Silvia — 89
Bucurescu Irina — 175

C

Căpitănescu Victoria — 129
Chiriță Ileana 13, 207
Ciocotti Aura — 43, 107, 175
Ciulei I. — 1, 65
Cionga I. — 123
Coca Georgeta — 75
Constantinescu T. — 95, 211
Creangă Silvia — 113
Cristea Aurelia — 221
Cristea Elena — 221

D

Dicu Elena — 129
Dima Florica — 47
Dimitriu Maria Agnes — 7, 69

E

Enache Ștefania 95, 211

F

Făgărășan E. — 17
Filipaș V. — 17

G

Ghimicescu Camelia — 47
Granici Al. — 181
Grecu I. — 81, 193
Gyöngyi Dudutz — 81

H

Hodișan Viorica — 143

I

Ilea L. — 17
Istrătescu-Guți Lucreția — 19

J, K, L

Levente Lucia — 155
Lupu Violeta — 75

M

Màthé J. — 237
Macovschi M. — 241
Missir Al. — 123, 129, 207
Miu C. — 123
Monciu D. — 159
Mihele Denisa — 201
Morait Gh. — 37, 113, 229
Murgu Lucia — 221
Mutu Ștefania — 155

N, O

Neacșu Maria — 13, 129, 207
Nica Amelia — 75
Nuță Gh. — 137, 201
Oiță N. — 149
Oțeleanu D. — 7, 69

P

Pelegrino Engletina — 1, 65
Petroniu Laurența — 229
Pop L. — 17

Popa Crina — 229
Popescu Margareta — 75, 129
Popovici Adriana — 25
Predescu Irina — 241
Predescu Viorica — 129
Puşcaru E. — 89

S, Ş

San Marina I. — 89
Stan Maria — 47
Soare Jeana — 129
Suciu Gh. — 17
Szurkos A. — 53
Şeicaru Maria — 137
Ştefănescu Felicia — 1

T, Ţ

Tamaş M. — 143, 247
Tămăşdan St. — 137, 201
Tuka L. — 247
Tuyen Quang — 193
Ţuchel Dorina — 89

U, V

Vasiliev R. — 95, 211
Vernes Maria — 53

X, Z

Zotta V. — 13, 75, 129, 207
Zuchi Gh. — 37, 113, 221

DIN ACTIVITATEA U.S.S.M.

Filiala Braşov pe data de 31 ianuarie 1977 a ţinut şedinţa de comunicări cu următoarea ordine de zi :

— Dare de seamă asupra activităţii pe anul 1976

— Dr. farm. Aurica Samoilă a prezentat : *Mecanismul de acţiune al antibioticelor.*

Farm. Maria Kovacs — *Consideraţii asupra monografiilor de plante medicinale din Farmacopeea Română, Ediţia IX-a comparativ cu Ediţia VIII-a.*

Programul şedinţei de comunicări ţinute în 23 februarie 1977 a fost următorul :

Farm. Eugenia Jilăveanu — *Studiu comparativ al monografiilor de perfuzii din F.R. a IX-a şi a VIII-a.*

Farm. Gh. Grosu : *„Unguente oficinale din F.R. IX-a.*

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

И. Греку, Туен Куанг — *Анионовые комплексы Te (IV) при анализе и контроле медикаментов (III). Гексахлоротеллураты (IV) при анализе и контроле некоторых алколоидов* 193

Шт. Тэмэшдан, Г. Нуцэ, Дениза Михеле — *Немедленное влияние кортико-стероидных гормонов на нуклеиновые кислоты и Me^{2+}, Na^{+}, K^{+} и печеночную аденовинтрифосфатазу* 201

В. Зотта, Ана Берекет-Пэун, Иляна Кирицэ, Ал. Миссир, Мария Някшу — *Исследования в серии 4-киназолонов. Заметка II. Амиды N-замещенные 2-метил-4-киназолонон-3(ол)-ацетиновой кислоты* 207

Р. Васильев, Стефания Енаке, Т. Константинеску — *К вопросу применения тонкомолйной хроматографии в области феноитиазиновых производных. Сообщение II. Хроматографические методы в сочетании с* redox *микрореакциями и спектральным анализом в рамках УФ*. 211

Елена Кристя, Лучия Мугру, Аурелия Кристя, Г. Цуки — *Фармако-динамическое исследования по по вопросу некоторых альфа-аминоалкил-фосфорных встеров и арилазофосфорных кислот IX* 221

Лауренция Пертониу, Крина Попа, Г. Мораит — *Вклад в количественное определение Ромерана. Заметка I*. 229

В. Бота, И. Мате — *Отделение оцитоцина из ретрогипофизарного аптечного препарата при помощи метода гель-фильтрования* 237

Ирина Предеску, Параскива Бырзэ, М. Маковски — *Физико-химическое исследование некоторых психотропных препаратов. I. Исследование Дизепама румынского производства* 241

Л. Тука, М. Тэмаш — *Определение флавоноидов в растениях Alchemilla mollis (Buser) и Alchemilla vulgaris (L) (львиная лапа)* 247

Содержание журнала „Фармача" за 1977 год по проблемам

Алфабитный указатель статей, опубликованных в журнале „Фармачия„ за 1977 год

Рефераты

Рецензии

Из деятельности Объединения обществ медицинских наук.

SUMAR

Pag.

Lucrări originale, cercetări experimentale

I. Grecu, Quang Tuyen — *Complecşi anionici ai Te (IV) în analiza şi controlul medicamentelor (III). Hexacloroteluraţii (IV) în analiza şi controlul unor alcaloizi* 193

Şt. Tămăşdan, Gh. Nuţă, Denisa Mihele — *Influenţa imediată a hormonilor corticosteroizi asupra acizilor nucleici şi Mg^{2+}, Na^+, K^+, adenozintrifosfatazei hepatice* 201

V. Zotta, Ana Berechet-Păun, Ileana Chiriţă, Al. Missir, Maria Neacşu — *Cercetări în seria 4-chinazolonelor. Nota II. Amide N-substituite ale acidului 2-metil-4-chinazolon-3 (il)-acetic* 207

R. Vasiliev, Ştefania Enache, T. Constantinescu — *Contribuţii privind aplicaţiile cromatografiei pe strat subţire în domeniul derivaţilor fenotiazinici. II. Procedee cromatografice combinate cu microreacţiile redox şi analiza spectrală în U.V.* 211

Elena Cristea, Lucia Murgu, Aurelia Cristea, Gh. Zuchi — *Cercetări farmacodinamice privind unii esteri α-aminoalchilfosfonici şi acizi arilazofosfonici. IX.* 221

Laurenţia Petroniu, Crina Popa, Gh. Morait — *Contribuţii la determinarea cantitativă a Romerganului. Nota I.* 229

V. Bota, I. Màthé — *Separarea ocitocinei dintr-un preparat farmaceutic retrohipofizar prin metoda gel-filtrării* 237

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, M. Macovschi — *Studiul fizico-chimic al unor medicamente psihotrope. I. Cercetarea Diazepamului de producţie românească* 241

L. Tuka, M. Tămaş — *Determinarea flavonoidelor în plantele Alchemilla mollis (Buser)* Rothm şi *Alchemilla vulgaris L.* 247

Sumarul pe probleme al revistei „Farmacia" pe anul 1977

Indexul de autori al revistei „Farmacia" pe anul 1977

Referate

Recenzii

Din activitatea U.S.S.M

Taxele poştale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/8636/1976

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informaţia c. 7600

41 500

Lei 6

1978 MAI 18